

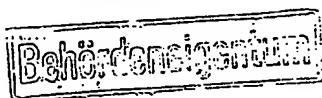
⑤1

Int. Cl. 2:

**C 07 D 501/26**

①9 **BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND**

**DEUTSCHES PATENTAMT**



**DT 26 37 176 A 1**

①1

# **Offenlegungsschrift 26 37 176**

②1

Aktenzeichen:

P 26 37 176.6

②2

Anmeldetag:

18. 8. 76

④3

Offenlegungstag:

3. 3. 77

③0

Unionspriorität:

③2 ③3 ③1

22. 8. 75 Schweiz 10904-75

⑤4

Bezeichnung:

Carbonylmethyl-derivate

⑦1

Anmelder:

CIBA-GEIGY AG, Basel (Schweiz)

⑦4

Vertreter:

Redies, F., Dr.-Ing. Dr.jur.; Redies, B., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat.;  
Türk, D., Dr.; Gille, Ch., Dipl.-Ing.; Pat.-Anwälte, 4000 Düsseldorf

⑦2

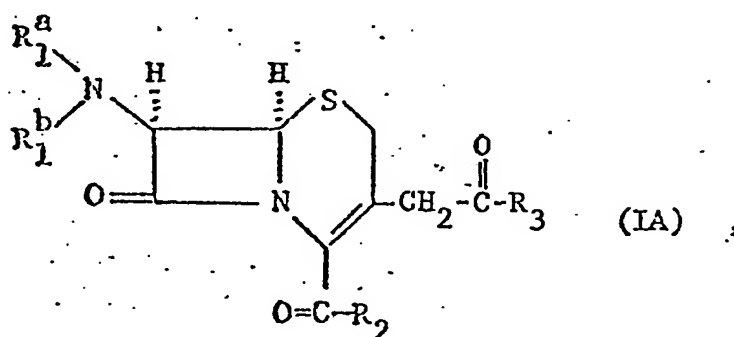
Erfinder:

Scartazzini, Riccardo, Dr., Allschwil; Bickel, Hans, Dr.,  
Binningen (Schweiz)

**DT 26 37 176 A 1**

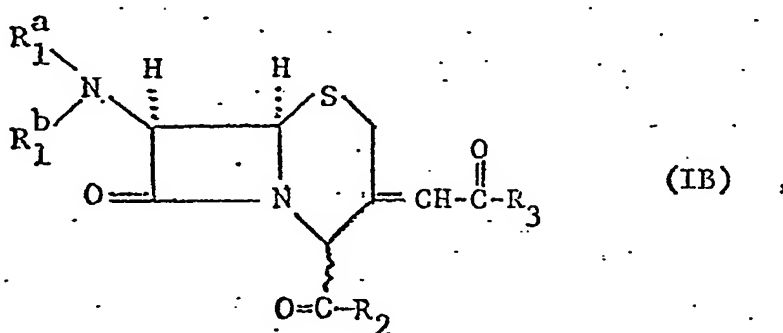
Case 4-10056/+Carbonylmethylderivate

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Carbonylmethylderivate, insbesondere 7 $\beta$ -Amino-3-cephem-3-carbonylmethyl-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  darstellt, und  $R_1^b$  für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen eine bivalente Amino-

schutzgruppe darstellen,  $R_2$  für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest  $R_2^A$  steht, und  $R_3$  für Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl, gegebenenfalls substituiertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino steht, entsprechende 7 $\beta$ -Amino-3-carbonylmethylen-cepham-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben gegebenen Bedeutungen haben, 1-Oxide und Salze von solchen Verbindungen, sowie Verfahren zu ihrer Herstellung.

Eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  ist eine durch Wasserstoff ersetzbare Gruppe, in erster Linie eine Acylgruppe Ac, ferner eine Triarylmethyl-, insbesondere die Tritylgruppe, sowie eine organische Silyl-, oder eine organische Stannylgruppe. Eine Acylgruppe Ac, die auch für einen Rest  $R_1^b$  stehen kann, ist in erster Linie der Acylrest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, insbesondere der Acylrest einer gegebenenfalls substituierten aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-

aliphatischen, aromatischen, araliphatischen, heterocyclischen oder heterocyclisch-aliphatischen Carbonsäure (inkl. Ameisensäure), sowie der Acylrest eines Kohlensäurehalbderivates,

Ein als Aminoschutzgruppe brauchbarer leicht abspaltbarer Acylrest Ac ist in erster Linie ein durch Reduktion, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, oder durch Säurebehandlung, z.B. mit Trifluoressigsäure, abspaltbarer Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure, wie ein, vorzugsweise am Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Oxygruppe mehrfach verzweigter und/oder aromatisch substituierter Niederalkoxycarbonylrest oder ein durch Arylcarbonyl, insbesondere Benzoyl, substituierter Methoxycarbonylrest, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Pentylloxycarbonyl oder Phenacyloxycarbonyl, oder ein in  $\beta$ -Stellung durch Halogenatome substituierter Niederalkoxycarbonylrest, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, oder ein in letzteren überführbarer Rest, wie 2-Chlor- oder 2-Bromäthoxycarbonyl, ferner, vorzugsweise polycyclisches, Cycloalkoxycarbonyl, z.B. Adamantyloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalkoxycarbonyl, in erster Linie  $\alpha$ -Phenylniederalkoxycarbonyl, worin die  $\alpha$ -Stellung vorzugsweise mehrfach substituiert ist, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl oder  $\alpha$ -4-Biphenyl- $\alpha$ -methyl-äthyloxycarbonyl, oder Furylniederalkoxycarbonyl, in erster Linie  $\alpha$ -Furylniederalkoxycarbonyl, z.B. Furfuryloxycarbonyl.

709809/1162



Eine durch die Reste  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen gebildete bivalente Aminoschutzgruppe ist insbesondere der bivalente Acylrest einer organischen Dicarbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, in erster Linie der Diacylrest einer aliphatischen oder aromatischen Dicarbonsäure, z.B. der Acylrest einer Niederalkan- oder Niederalkendicarbonsäure, wie Succinyl, oder einer o-Arylendicarbonsäure, wie Phthaloyl, oder ist ferner der Acylrest einer, in  $\alpha$ -Stellung vorzugsweise substituierten, z.B. einen aromatischen oder heterocyclischen Rest enthaltenden,  $\alpha$ -Aminoessigsäure, worin die Aminogruppe über einen, vorzugsweise substituierten, z.B. zwei Niederalkyl-, wie Methylgruppen enthaltenden Methylenrest mit dem Stickstoffatom verbunden ist, z.B. ein, insbesondere in 2-Stellung, substituierter, z.B. gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl enthaltender, und in 4-Stellung gegebenenfalls durch Niederalkyl, wie Methyl, mono- oder disubstituierter 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest, z.B. 4,4-Dimethyl-2-phenyl-1-oxo-3-aza-1,4-butylen.

Die Reste  $R_1^a$  und  $R_1^b$  können zusammen auch einen organischen, wie einen aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen oder araliphatischen Ylidenrest, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, darstellen.

Eine Acylgruppe Ac steht insbesondere für einen in einem natürlich vorkommenden oder in einem bio-, halb- oder totalsynthetisch herstellbaren, vorzugsweise pharmaz-

kologisch wirksamen N-Acylderivat einer 6-Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7-Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest einer organischen Carbonsäure, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen.

Ein Acylrest Ac ist in erster Linie eine Gruppe der Formel  $R_a-C(R_b)(R_c)-C(=O)-$  (A), worin  $R_a$  gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Thienyl, wie 2- oder 3-Thienyl, Furyl, wie 2-Furyl, Cyclohexadienyl, wie 1,4-Cyclohexadienyl, oder Cyclohexenyl, wie 1-Cyclohexenyl,  $R_b$  Wasserstoff und  $R_c$  Wasserstoff, gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, gegebenenfalls geschütztes Amino oder gegebenenfalls geschütztes Sulfo darstellt, oder worin  $R_a$  Cyan, gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Pyridylthio, wie 4-Pyridylthio, oder Tetrazolyl, wie 1-Tetrazolyl, und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, Thienyl, wie 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl, darstellt und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen Niederalkoxyimino, Cycloalkoxyimino oder Phenylniederalkoxyimino in syn-Konfiguration bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält.

Substituenten der Phenyl- und der Phenylgruppe  $R_a$  können in 2-, 3- oder 4-Stellung stehen und umfassen beispielsweise gegebenenfalls substituierte, wie geschützte oder andersartig verätherte oder veresterte Hydroxygruppen, wie freies Hydroxy, z.B. 4-Hydroxy, Niederalkoxy, z.B. 4-Methoxy, Niederalkanoyloxy, z.B. 4-Acetoxy, Aroyloxy, z.B. 4-Benzoyl-

oxy oder 4-Carbamoyloxy, Halogen, wie 2-, 3- oder 4-Chlor, gegebenenfalls substituierte, wie geschützte, niederalkylierte oder sulfonylierte Aminogruppen, wie freies Amino, Methyl- oder Dimethylamino, oder Niederalkylsulfonylamino, wie 3-Methylsulfonylamino, und gegebenenfalls geschütztes Aminomethyl, wie 3-Aminomethyl oder 3-tert.-Butyloxycarbonylaminomethyl.

Substituenten der Thienyl-, Furyl-, Cyclohexadienyl- und Cyclohexenylgruppen  $R_a$  sind beispielsweise gegebenenfalls geschützte Aminomethylgruppen, die in einer 2-Thienyl- und 2-Furylgruppe insbesondere in 5-Stellung und in einer 1,4-Cyclohexadienyl- und 1-Cyclohexylgruppe insbesondere in 2- oder 3-Stellung stehen.

Geschützte Hydroxy-, geschützte Amino- und geschützte Sulfogruppen in Acylgruppen der Formel (A) sind solche, die in der Cephalosporinchemie üblich sind und die in freie Hydroxy- bzw. freie Aminogruppen übergeführt werden können, ohne dass dabei das Cephemgerüst zerstört wird oder andere unerwünschte Nebenreaktionen stattfinden.

Ein als Hydroxyschutzgruppe brauchbarer leicht abspaltbarer Rest ist in erster Linie ein durch Reduktion, z.B. beim Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, oder durch Säurebehandlung, z.B. mit Trifluoressigsäure, abspaltbarer Acylrest eines Halbesters der Kohlensäure, wie ein, vorzugsweise am Kohlenstoffatom in  $\alpha$ -Stellung zur Oxygruppe mehrfach verzweigter und/oder aromatisch substituierter Niederalkoxycarbonylrest oder ein durch Arylcarbonyl, insbesondere Benzoyl, substituierter

Methoxycarbonylrest, oder ein in  $\beta$ -Stellung durch Halogenatome substituierter Niederalcoxycarbonylrest, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl, tert.-Pentyloxycarbonyl, Phenacyloxycarbonyl, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl oder ein in letzteren überführbarer Rest, wie 2-Chlor- oder 2-Bromäthoxycarbonyl, ferner, vorzugsweise polycyclisches, Cycloalcoxycarbonyl, z.B. Adamantylloxycarbonyl, gegebenenfalls substituiertes Phenylniederalcoxycarbonyl, wie p-Nitrobenzyloxycarbonyl, oder in erster Linie  $\alpha$ -Phenylniederalcoxycarbonyl, worin die  $\alpha$ -Stellung vorzugsweise mehrfach substituiert ist, z.B. Diphenylmethoxycarbonyl oder  $\alpha$ -4-Biphenyl- $\alpha$ -methyl-äthoxycarbonyl, oder Furylniederalcoxycarbonyl, in erster Linie  $\alpha$ -Furylniederalcoxycarbonyl, z.B. Furfuryloxycarbonyl.

Eine weitere Hydroxyschutzgruppe ist beispielsweise ein leicht abspaltbarer 2-oxa- oder 2-thia-aliphatischer oder -cycloaliphatischer Kohlenwasserstoffrest, in erster Linie ein 1-Niederalkoxy-1-niederalkyl oder 1-Niederalkylthio-1-niederalkylrest, wie 1-Methoxy-1-äthyl, 1-Aethoxy-1-äthyl, 1-Methylthio-1-äthyl oder 1-Aethylthio-1-äthyl, oder ein 2-Oxa- oder 2-Thia-cycloniederalkyl- oder -cycloniederalkenylrest mit 5-7 Ringatomen, wie 2-Tetrahydrofuryl, 2-Tetrahydropyranyl oder 2,3-Dihydro-2-pyranyl oder ein entsprechendes Thiaanalogs.

Eine weitere Hydroxyschutzgruppe ist eine leicht abspaltbare, substituierte Silyl- oder Stannylgruppe, die vorzugsweise durch gegebenenfalls substituierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl-, Halogen-niederalkyl-, Cycloalkyl-, Phenyl- oder Phenylniederalkylgruppen, oder gegebenenfalls abgewandelte funktionelle Gruppen, wie verätherte Hydroxy-, z.B. Niederalkoxygruppen, oder Halogen-, z.B. Chloratome, substituiert ist, wie in erster Linie Triniederalkylsilyl, z.B. Trimethylsilyl, Halogen-niederalkoxy-niederalkylsilyl, z.B. Chlormethoxymethylsilyl, oder auch Triniederalkylstannyl, wie Tri-n-butylstannyl.

Eine weitere Hydroxyschutzgruppe ist auch eine ebenfalls leicht abspaltbare, gegebenenfalls substituierte  $\alpha$ -Phenylniederalkyl- wie gegebenenfalls substituierte Benzyl- oder Diphenylmethylgruppe, wobei als Substituenten der Phenylkerne z.B. verestertes oder veräthertes Hydroxy, wie Halogen, z.B. Fluor, Chlor oder Brom, oder Niederalkoxy, wie Methoxy, oder Nitro in Frage kommen.

Eine Aminoschutzgruppe in einer Acylgruppe der Formel (A) ist beispielsweise irgendeine der unter  $R_1^A$  aufgeführten, durch Wasserstoff ersetzbaren, insbesondere leicht abspaltbaren Gruppen, und ist insbesondere tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthyloxycarbonyl.

Eine geschützte Sulfogruppe ist in erster Linie eine mit einem aliphatischen, cycloaliphatischen, cycloaliphatisch-aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Alkohol oder mit einem Silyl- oder Stannylalkohol veresterte Sulfogruppe. In einer Sulfogruppe kann die Hydroxygruppe beispielsweise wie die Hydroxygruppe in der Carboxygruppe  $-C(=O)-R_2^A$  veräthert sein.

Hervorzuhebende Acylreste der Formel (A) sind beispielsweise Cyanacetyl, Tetrazol-1-ylacetyl, 4-Pyridylthioacetyl, Phenoxyacetyl, Phenylacetyl, 4-Methoxyphenylacetyl, 3- oder 4-Chlorphenylacetyl, 3-Methylsulfonylamino-phenylacetyl, 2- oder 3-Thienylacetyl, 2-(5-Aminomethyl-2-thienyl)-acetyl, 2-Furylacetyl, 2-(5-Aminomethyl-2-furyl)-acetyl, 1,4-Cyclohexadienylacetyl, 2-(2-Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl)-acetyl, 1-Cyclohexenylacetyl, 2-(2-Aminomethyl-1-cyclohexenyl)-acetyl, D-Mandeloyl,  $\alpha$ -Hydroxy-2-thienylacetyl,  $\alpha$ -Hydroxy-1,4-cyclohexadienylacetyl und insbesondere D(-)-Phenylglycyl, 4-Hydroxy-D(-)-phenyl-glycyl, 4-Methoxy-D(-)-phenylglycyl, 3-Methylsulfonylamino-D(-)-phenylglycyl, D(-)-2- oder D(-)-3-Thienylglycyl, D(-)-2-Furylglycyl, D(-)-1,4-Cyclohexadienylglycyl oder D(-)-1-Cyclohexenylglycyl, ferner  $\alpha$ -Sulfo-phenylacetyl, sowie  $\alpha$ -Phenyl- $\alpha$ -syn-methoxyimino-acetyl,  $\alpha$ -(2-Thienyl)- $\alpha$ -syn-methoxyimino-acetyl oder  $\alpha$ -(2-Furyl)- $\alpha$ -syn-methoxyimino-acetyl.

Eine geschützte Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  ist in erster Linie eine veresterte Carboxylgruppe, worin  $R_2^A$  eine durch einen organischen Rest oder eine organische Silyl- oder

Stannylgruppe verätherte Hydroxygruppe ist, oder auch eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinocarbonylgruppe. Solche organische Reste sind z.B. aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische; aromatische oder araliphatische Reste, insbesondere gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste dieser Art, sowie heterocyclische oder heterocyclisch-aliphatische Reste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen.

Eine verätherte Hydroxygruppe  $R_2^A$  bildet zusammen mit der Carbonylgruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare, z.B. reduktiv, wie hydrogenolytisch, solvolytisch, wie acidolytisch oder hydrolytisch spaltbare, oder leicht in eine andere funktionell abgewandelte Carboxylgruppe, wie in eine Hydrazinocarbonylgruppe umwandelbare, veresterte Carboxylgruppe. Eine solche Gruppe  $R_2^A$  ist z.B. 2-Halogen-niederalkoxy, worin Halogen vorzugsweise ein Atomgewicht von über 19 hat, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy oder 2-Jodäthoxy, ferner 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, das sich leicht in letzteres überführen lässt, oder  $R_2^A$  ist eine durch gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, insbesondere aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl, z.B. Methyl und/oder Phenyl, polysubstituierte oder eine durch eine Elektronen-abgebende, Substituenten aufweisende, carbocyclische Arylgruppe oder eine Sauerstoff oder Schwefel als Ringglied aufweisende, heterocyclische Gruppe aromatischen Charakters, monosubstituierte Methoxygruppe, wie tert.-Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy oder tert.-Pentyloxy, gegebenenfalls substituiertes

Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, Niederalkoxy-phenylniederalkoxy, z.B. Niederalkoxybenzyloxy, wie Methoxybenzyloxy (wobei Methoxy in erster Linie in 3-, 4- und/oder 5-Stellung steht), in erster Linie 3- oder 4-Methoxybenzyloxy, 3,4-Dimethoxybenzyloxy, oder vor allem Nitrobenzyloxy, z.B. 4-Nitrobenzyloxy, 2-Nitrobenzyloxy oder 4,5-Dimethoxy-2-nitro-benzyloxy, bzw. Furfuryloxy, wie 2-Furfuryloxy, oder  $R_2^A$  ist 2-Oxa- oder 2-Thia-cycloalkyl- oder-cycloalkenyl-oxy mit 5-7 Ringgliedern, wie 2-Tetrahydrofuryloxy, 2-Tetrahydropyranyloxy oder 2,3-Dihydro-2-pyranyloxy oder ein entsprechendes Thiaanalogen, oder  $R_2^A$  ist Arylcarbonylmethoxy, worin Aryl insbesondere für eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe steht, z.B. Phenacyloxy, oder  $R_2^A$  bildet zusammen mit der -C(=O)-Gruppierung eine aktivierte Estergruppe und ist beispielsweise Nitrophenyloxy, z.B. 4-Nitrophenyloxy oder 2,4-Dinitrophenyloxy.

Eine organische Silyloxy- oder organische Stannyloxygruppe  $R_2^A$  ist insbesondere eine durch 1 bis 3 gegebenenfalls substituierte Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, substituierte Silyloxy- oder Stannyloxygruppe. Sie enthält als Substituenten vorzugsweise gegebenenfalls substituierte, beispielsweise durch Niederalkoxy, wie Methoxy, oder durch Halogen, wie Chlor, substituierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, wie Niederalkyl, Halogen-niederalkyl, Cycloalkyl, Phenyl



oder Phenylniederalkyl und stellt in erster Linie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, Halogen-niederalkoxy-niederalkylsilyloxy, z.B. Chlor-methoxy-methyl-silyloxy, oder Triniederalkylstannyloxy, z.B. Tri-n-butylstannyloxy, dar.

Die Gruppe  $R_2^A$  kann auch eine verätherte Hydroxygruppe sein, die zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet, in erster Linie eine Acyloxymethoxygruppe, worin Acyl z.B. den Rest einer organischen Carbonsäure, in erster Linie einer gegebenenfalls substituierten Niederalkancarbonsäure bedeutet, oder worin Acyloxymethyl den Rest eines Lactons bildet. So verätherte Hydroxygruppen sind Niederalkanoyloxy-methoxy, z.B. Acetyloxymethyloxy oder Pivaloyloxy-methoxy, Amino-niederalkanoyloxymethoxy, insbesondere  $\alpha$ -Amino-niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, L-Valyloxy-methoxy, L-Leucyloxymethoxy, ferner Phthalidyloxy.

Ein zusammen mit einer  $-C(=O)-$ Gruppierung eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinocarbonylgruppe bildender Rest  $R_2^A$  ist z.B. Hydrazino oder 2-Niederalkylhydrazino, z.B. 2-Methylhydrazino.

Ein Kohlenwasserstoffrest  $R_3$  ist ein gegebenenfalls substituierter aliphatischer, cycloaliphatischer, cycloaliphatisch-aliphatischer, aromatischer, araliphatischer, oder heterocyclisch-aliphatischer Rest mit vorzugsweise bis zu 18, insbesondere bis zu 7 Kohlenstoffatomen.

2637176

Ein aliphatischer Rest  $R_3$  ist beispielsweise unverzweigtes oder verzweigtes Niederalkyl mit 1 bis 7, insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Aethyl, Propyl, Butyl, Pentyl, Hexyl oder Isopropyl, Isobutyl oder tert.-Butyl.

Ein cycloaliphatischer Rest  $R_3$  ist beispielsweise Cycloalkyl mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl.

Ein cycloaliphatisch-aliphatischer Rest  $R_3$  enthält beispielsweise 4 bis 7 Kohlenstoffatome und ist beispielsweise Cyclopropylmethyl, Cyclobutylmethyl, Cyclopentylmethyl oder Cyclohexylmethyl.

Ein aromatischer Rest  $R_3$  ist beispielsweise mono- oder bicyclisches Aryl, wie Phenyl oder Naphthyl.

Ein araliphatischer Rest  $R_3$  ist beispielsweise Arylniederalkyl, wie Phenylniederalkyl, z.B. Phenylmethyl oder Phenyläthyl.

Ein heterocyclyl-aliphatischer Rest  $R_3$  ist beispielsweise Heterocyclyl-niederalkyl, worin Heterocyclyl eine der unten gegebenen Bedeutungen des heterocyclischen Restes  $R_3$  hat und Niederalkyl insbesondere Methyl bedeutet.

Ein heterocyclischer Rest  $R_3$  ist vorzugsweise aromatischer Natur, enthält 5 oder 6 Ringglieder und 1 bis 4 Stickstoffatome und/oder ein Sauerstoff- oder Schwefelatom und ist beispielsweise Pyrrol, wie 2- oder 3-Pyrrol, Pyridyl, wie 2-, 3- oder 4-Pyridyl, Thienyl, wie 2- oder 3-Thienyl, Furyl, wie 2-Furyl,

Imidazolyl, wie 2-Imidazolyl, Pyrimidinyl, wie 2- oder 4-Pyrimidinyl, Triazolyl, wie 1,2,4-Triazol-3-yl, Tetrazolyl, wie 1- oder 5-Tetrazolyl, Oxazolyl, wie 2-Oxazolyl, Isoxazolyl, wie 3- oder 4-Isoxazolyl, Thiazolyl, wie 2-Thiazolyl, Isothiazolyl, wie 3- oder 4-Isothiazolyl, oder Thiadiazolyl, wie 1,2,4-Thiadiazol-3-yl oder 1,3,4-Thiadiazol-2-yl.

Substituenten der Kohlenwasserstoff- und Heterocyclylreste  $R_3$  sind insbesondere Niederalkyl, wie Methyl, Niederalkoxy, wie Methoxy oder Halogen, wie Chlor.

Eine substituierte Hydroxygruppe  $R_3$  ist insbesondere eine durch einen organischen Rest oder eine organische Silyl- oder Stannylgruppe verätherte Hydroxygruppe, ist insbesondere Niederalkoxy mit 1-7, bevorzugt 1-4 Kohlenstoffatomen, wie Methoxy oder Isobutoxy, und kann im Ubrigen die gleiche Bedeutung haben wie die verätherte Hydroxygruppe  $R_2^A$ , beispielsweise Diphenylmethoxy oder Nitrobenzyloxy.

Eine substituierte Aminogruppe  $R_3$  trägt als Substituenten einen oder zwei gegebenenfalls substituierte, wie durch Niederalkyl, gegebenenfalls veräthertes oder verestertes Hydroxy, Amino und/oder Carboxy substituierte monovalente oder divalente Kohlenwasserstoffreste, vorzugsweise mit bis zu 18 Kohlenstoffatomen, wie entsprechende aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische, aromatische, heteroaromatische

oder araliphatische Kohlenwasserstoffreste, oder eine gegebenenfalls substituierte, wie niederalkylierte, Hydroxy- oder Aminogruppe. Eine solche substituierte Aminogruppe  $R_3$  ist beispielsweise Niederalkylamino, wie Methylamino oder Aethylamino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino, wie Pyrrolidino oder Piperidino, Oxaniederalkylenamino, wie Morpholino, Phenylamino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, wie Methoxyamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, wie 2-Methylhydrazino, 2,2-Diniederalkylhydrazino, wie 2,2-Dimethylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkyl-, wie 4-Methylpiperazin-1-ylamino, durch Amino und/oder Carboxy substituiertes Niederalkylamino, wie 5-Amino-5-carboxypentylamino oder gegebenenfalls insbesondere durch Niederalkyl substituiertes Heterocyclylamino, worin der Heterocyclylrest vorzugsweise 5-6 Ringglieder und als Heteroatome Stickstoff, gegebenenfalls auch in N-oxidierter Form, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wie beispielsweise gegebenenfalls 1-oxidiertes Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, 2-Methylthiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl oder N-Methyltetrazolyl.

Salze sind insbesondere diejenigen von Verbindungen der Formeln IA und IB mit einer sauren Gruppierung, wie einer Carboxygruppe, in erster Linie Metall- oder Ammoniumsalz, wie Alkalimetall- und Erdalkalimetall-, z.B. Natrium-, Kalium-,

Magnesium- oder Calciumsalze, sowie Ammoniumsalze mit Ammoniak oder geeigneten organischen Aminen, wobei in erster Linie aliphatische, cycloaliphatische, cycloaliphatisch-aliphatische und araliphatische primäre, sekundäre oder tertiäre Mono-, Di- oder Polyamine, sowie heterocyclische Basen für die Salzbildung in Frage kommen, wie Niederalkylamine, z.B. Triäthylamin, Hydroxy-niederalkylamine, z.B. 2-Hydroxyäthylamin, Bis-(2-hydroxyäthyl)-amin oder Tris-(2-hydroxyäthyl)-amin, basische aliphatische Ester von Carbonsäuren, z.B. 4-Aminbenzoesäure-2-diäthylamino-äthylester, Niederalkylenamine, z.B. 1-Aethyl-piperidin, Cycloalkylamine, z.B. Bicyclohexylamin, oder Benzylamine, z.B. N,N'-Dibenzyl-äthylendiamin, ferner Basen vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, Collidin oder Chinolin. Verbindungen der Formeln IA und IB, die eine basische Gruppe aufweisen, können ebenfalls Säureadditionssalze, z.B. mit anorganischen Säuren, wie Salzsäure, Schwefelsäure oder Phosphorsäure, oder mit geeigneten organischen Carbon- oder Sulfonsäuren, z.B. Trifluoressigsäure oder p-Toluolsulfonsäure bilden. Verbindungen der Formeln IA und IB mit einer sauren und einer basischen Gruppe können auch in Form von inneren Salzen, d.h. in zwitterionischer Form, vorliegen. 1-Oxide von Verbindungen der Formel IA mit salzbildenden Gruppen können ebenfalls Salze, wie oben beschrieben, bilden. Bevorzugt sind pharmazeutisch annehmbare Salze.

Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung weisen wertvolle pharmakologische Eigenschaften auf oder können als Zwischenprodukte zur Herstellung von solchen verwendet werden. Verbindungen der Formel IA, worin z.B.  $R_1^a$  für einen in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von 6 $\beta$ -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 $\beta$ -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest Ac und  $R_1^b$  für Wasserstoff stehen, oder worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch 2 Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen,  $R_2$  Hydroxy oder eine zusammen mit der Carbonylgruppe eine unter physiologischen Bedingungen leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildende verätherte Hydroxygruppe  $R_2^A$  bedeutet, und  $R_3$  die unter Formel IA angegebene Bedeutung hat, wobei in einem Acylrest  $R_1^a$  und einem Rest  $R_3$  gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen, wie Amino, Carboxy, Hydroxy und/oder Sulfo, üblicherweise in freier Form vorliegen, oder pharmakologisch annehmbare Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, hemmen beispielsweise das Wachstum von gram-positiven Keimen, wie Staphylococcus aureus, und Enterobacteriaceen, wie Escherichia coli, Klebsiella pneumonia oder

Salmonella typhimurium, in vitro in Konzentrationen von etwa 0,1 mcg/ml bis etwa 50 mcg/ml. In vivo sind sie bei oraler Verabreichung gegen Mikroorganismen, wie gram-positive Bakterien, z.B. Staphylococcus aureus, (z.B. in Mäusen in Dosen von 0,003 g/kg bis 0,045 g/kg p.o.), und gram-negative Bakterien, z.B. Escherichia coli, (z.B. in Mäusen in Dosen von 0,065 g/kg bis 0,300 g/kg p.o.), insbesondere auch gegen Penicillin-resistente Bakterien, bei geringer Toxizität wirksam. Diese neuen Verbindungen, insbesondere die bevorzugten, beispielsweise die 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure, oder ihre pharmakologisch annehmbaren Salze, können deshalb z.B. in Form von antibiotisch wirksamen Präparaten, zur Behandlung von entsprechenden Systeminfektionen, ferner als Futtermittelzusätze, zur Konservierung von Nahrungsmitteln oder als Desinfektionsmittel Verwendung finden.

Verbindungen der Formel IB oder 1-Oxide von Verbindungen der Formel IA oder IB, worin  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die im Zusammenhang mit der Formel IA gegebenen Bedeutungen haben, oder Verbindungen der Formel IA, worin  $R_3$  die oben gegebene Bedeutung hat, die Reste  $R_1^a$  und  $R_1^b$  für Wasserstoff stehen, oder  $R_1^a$  eine, von einem in pharmakologisch wirksamen N-Acylderivaten von 6 $\beta$ -Amino-penam-3-carbonsäure- oder 7 $\beta$ -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindungen vorkommenden Acylrest verschiedene Aminoschutzgruppe und  $R_1^b$  Wasserstoff bedeuten, oder  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zu-

sammen eine, von einem in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch 2 Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest verschiedene bivalente Aminoschutzgruppe darstellen, und  $R_2$  für Hydroxy steht, oder  $R_1^a$  und  $R_1^b$  die oben gegebenen Bedeutungen haben,  $R_2$  für einen, zusammen mit der  $-C(=O)-$ Gruppierung eine, vorzugsweise leicht spaltbare, geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest  $R_2^A$  darstellt, wobei eine so geschützte Carboxylgruppe von einer physiologisch spaltbaren Carboxylgruppe verschieden ist, und  $R_3$  die oben gegebenen Bedeutungen hat, sind wertvolle Zwischenprodukte, die in einfacher Weise, z.B. wie unten beschrieben wird, in die obgenannten, pharmakologisch wirksamen Verbindungen übergeführt werden können.

1-Oxide von Verbindungen der Formel IA und IB haben hauptsächlich Bedeutung bei der Isomerisierung von 3-Carbonylmethylen-cephamverbindungen der Formel IB zu den 3-Carbonylmethyl-3-cephemverbindungen der Formel IA, weil 1-Oxide von 3-Carbonylmethylen-cephamverbindungen in polaren Lösungsmitteln leicht in 1-Oxide der entsprechenden 3-Carbonylmethyl-3-cephemverbindungen umgelagert werden können, die sich in einfacher Weise, wie unten beschrieben, reduzieren lassen.



Die Erfindung betrifft insbesondere die 3-Cephem-Verbindungen. der Formel IA, worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder vorzugsweise einen, in einem fermentativ (d.h. natürlich vorkommenden) oder bio-, halb- oder totalsynthetisch herstellbaren, insbesondere pharmakologisch aktiven, wie hochaktiven N-Acylderivat einer  $6\beta$ -Amino-penam-3-carbonsäure- oder  $7\beta$ -Amino-3-cephem-4-carbonsäureverbindung enthaltenen Acylrest, wie einer der obgenannten Acylreste der Formel (A), bedeutet, wobei in dieser  $R_a$ ,  $R_b$  und  $R_c$  in erster Linie die hervorgehobenen Bedeutungen haben,  $R_1^b$  für Wasserstoff steht, oder worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen einen in 2-Stellung vorzugsweise, z.B. durch einen aromatischen oder heterocyclischen Rest, wie Phenyl, und in 4-Stellung vorzugsweise, z.B. durch zwei Niederalkyl, wie Methyl, substituierten 1-Oxo-3-aza-1,4-butylenrest darstellen,  $R_2$  für Hydroxy, für eine durch einen organischen Rest oder eine organische Silyl- oder Stannylgruppe verätherte Hydroxygruppe oder für eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinogruppe  $R_2^A$  steht, und  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl, eine gegebenenfalls durch einen organischen Rest verätherte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe darstellt, ferner die entsprechenden 3-Carbonylmethylen-cepham-Verbindungen der Formel IB, sowie 1-Oxide und Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen.

In erster Linie steht in einer 3-Cephem-Verbindung der Formel IA, sowie in einer entsprechenden 3-Carbonylmethylen-cepham-Verbindung der Formel IB, ferner in einem 1-Oxid oder in einem Salz einer solchen Verbindung mit salzbildenden Gruppen  $R_1^a$  für Wasserstoff oder einen Acylrest der Formel (A), worin  $R_a$  in erster Linie die hervorgehobenen Bedeutungen hat, und beispielsweise gegebenenfalls durch Hydroxy, geschütztes Hydroxy, Niederalkoxy, Niederalkanoyloxy, Carbamoyloxy, Halogen, Niederalkylsulfonamino oder Aminomethyl substituiertes Phenyl, oder gegebenenfalls durch Aminomethyl substituiertes Thienyl, Furyl, Cyclohexadienyl oder Cyclohexenyl darstellt,  $R_b$  Wasserstoff, und  $R_c$  Wasserstoff, gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, gegebenenfalls geschütztes Amino, oder gegebenenfalls geschütztes Sulfo darstellt, oder worin  $R_a$  Cyano, 1-Tetrazolyl, gegebenenfalls wie der obenstehende Phenylrest  $R_a$  substituiertes Phenoxy, oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, 2-Thienyl oder 2-Furyl darstellt und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält,  $R_1^b$  steht für Wasserstoff,  $R_2$  steht für Hydroxy,  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder das leicht in dieses überführbare 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, ferner Phenacyloxy, 1-Phenylniederalkoxy mit 1-3, gegebenenfalls durch Nieder-

alkoxy oder Nitro substituierten Phenylresten, z.B. 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy oder Trityloxy, Niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy,  $\alpha$ -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy-, 2-Phthalidyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, und  $R_3$  steht für Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, Hydroxy, veräthertes Hydroxy, insbesondere Niederalkoxy, wie Methoxy oder Isobutoxy, oder wie unter der verätherten Hydroxygruppe  $R_2^A$  definiert, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylenamino, Phenylamino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkylpiperazin-1-ylamino, durch Amino und/oder Carboxy substituiertes Niederalkylamino, wie 5-Amino-5-carboxypentylamino oder gegebenenfalls insbesondere durch Niederalkyl substituiertes Heterocyclylamino, worin der Heterocyclylrest vorzugsweise 5-6 Ringglieder und als Heteroatome Stickstoff, gegebenenfalls auch in N-oxidierter Form, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wie beispielsweise gegebenenfalls 1-oxidiertes Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, 2-Methylthiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl oder N-Methyltetrazolyl.

Die Erfindung betrifft in erster Linie 3-Cephem-verbindungen der Formel IA, worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder insbesondere eine Acylgruppe der Formel (A) darstellt, worin  $R_a$  Phenyl, Hydroxyphenyl, z.B. 3- oder 4-Hydroxyphenyl, 3-Niederalkylsulfonylamino-phenyl, z.B. 3-Methylsulfonylamino-phenyl, Aminomethylphenyl, wobei in solchen Resten Hydroxy und/oder Amino durch Acylreste, wie gegebenenfalls halogenierte Niederalkoxycarbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, geschützt sein können, sowie Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, Aminomethylthienyl, z.B. 5-Aminomethyl-2-thienyl, Furyl, z.B. 2-Furyl, Aminomethylfuryl, z.B. 5-Aminomethyl-2-furyl, 1,4-Cyclohexadienyl, Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, z.B. 2-Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, 1-Cyclohexenyl oder Aminomethyl-1-cyclohexenyl, z.B. 2-Aminomethyl-1-cyclohexenyl bedeutet,  $R_b$  für Wasserstoff und  $R_c$  für Wasserstoff, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B.  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino oder 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethoxycarbonylamino, oder für Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B.

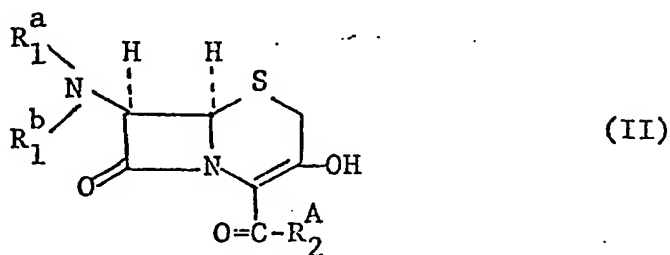
$\beta$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxy-carbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy, oder für Sulfo steht, oder worin  $R_a$  Cyan, 1-Tetrazolyl, Phenyloxy oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, 2-Thienyl oder 2-Furyl darstellen und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino, wie syn-Methoxyimino, bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält,  $R_1^b$  Wasserstoff bedeutet,  $R_2$  in erster Linie für Hydroxy, ferner für  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder 2-Bromäthoxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, oder p-Nitrobenzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht, und  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4-Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, wie Methoxy, Äthoxy, Isobutyloxy oder tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, gegebenenfalls durch Methoxy und/oder Nitro substituiertes Benzyloxy, Amino, Niederalkylamino, wie Methylamino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylen-

amino, Phenylamino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, wie Methoxylamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkylpiperazin-1-ylamino, Amino-carboxyniederalkyl, wie 5-Amino-5-carboxypentyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, 2-Methylthiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl oder N-Methyltetrazolyl bedeutet, ferner die entsprechenden 3-Carbonylmethylen-cepham-Verbindungen der Formel IB, sowie die 1-Oxide und Salze, insbesondere die pharmakologisch anwendbaren, nicht toxischen Salze, wie die Alkalimetall-, z.B. Natrium-, oder Erdalkalimetall-, z.B. Calciumsalze, oder Ammoniumsalze, inkl. solche mit Aminen und die inneren Salze, von Verbindungen, worin  $R_2$  für Hydroxy steht.

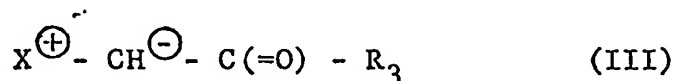
Die Erfindung betrifft in erster Linie  $7\beta$ -( $R_a$ -Acetyl-amino)-,  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ - $R_a$ -acetylamino)- und insbesondere  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ - $R_a$ -acetylamino)-3- $R_3$ -carbonylmethyl-3-cephem-4-carbonsäuren, worin  $R_a$  für Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3-Methylsulfonylaminophenyl, Phenoxy, 2-Thienyl, 5-Aminomethyl-2-thienyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl steht, und  $R_3$  Methyl, Methoxy, Isobutyloxy, Phenyl, Amino, Dimethylamino, Diäthylamino, Phenylamino, Pyrrolidino, Morpholino, Hydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Methylpiperazin-1-ylamino, 2-Methylthiadiazolylamino oder N-Methyltetrazolylamino darstellt, und die

pharmakologisch annehmbaren Salze davon, und vor allem die 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -amino- $\alpha$ -R<sub>a</sub>-acetylamino)-3-cephem-4-carbonsäuren, worin R<sub>a</sub> für Phenyl, 3-Methylsulfonylamino-phenyl oder 1,4-Cyclohexadienyl steht und pharmakologisch annehmbare Salze davon; in den oben erwähnten Konzentrationen, insbesondere bei oraler Verabreichung, weisen diese Verbindungen ausgezeichnete antibiotische Eigenschaften, sowohl gegen gram-positive und insbesondere gegen gram-negative Bakterien bei geringer Toxizität auf.

Verbindungen der Formel IA und IB, deren 1-Oxide und Salze werden auf an sich bekannte Weise hergestellt, indem man eine Verbindung der Formel



worin R<sub>1</sub><sup>a</sup>, R<sub>1</sub><sup>b</sup> und R<sub>2</sub><sup>A</sup> die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, oder ein 1-Oxid davon, mit einem Ylid der Formel III



worin R<sub>3</sub> die unter Formel I genannte Bedeutung hat und X<sup>⊕</sup> eine dreifach substituierte Phosphoniumgruppe oder eine zweifach veresterte Phosphonogruppe zusammen mit einem Kation bedeutet, umgesetzt, und wenn erwünscht

oder notwendig in einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB die geschützte Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  in die freie oder in eine andere geschützte Carboxylgruppe überführt, und/oder, wenn erwünscht, innerhalb der Definition der Endstoffe eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung überführt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Gemisch von isomeren Verbindungen in die einzelnen Isomeren auftrennt.

Die Ausgangsverbindung der Formel II steht mit der dazu isomeren 3-Oxo-cepham-4-carbonsäure-verbindung im Gleichgewicht, wobei die letztere durch Reaktion mit dem Ylid laufend aus dem Gleichgewicht entfernt wird. Vorzugsweise bedeuten in einem Ausgangsmaterial der Formel II der Rest  $R_1^A$  Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$ , wie eine Acylgruppe Ac, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen, z.B. Amino-, Hydroxy-, Carboxyl-, oder Sulfogruppen, in an sich bekannter Weise, Aminogruppen z.B. durch die obgenannten Acyl-, Trityl-, Silyl- oder Stannyl-, sowie substituierten Thio- oder Sulfonylreste, und Hydroxy-, Carboxy- oder Sulfogruppen z.B. durch die obgenannten Aether- oder Estergruppen, inkl. Silyl- oder Stannylgruppen, geschützt sein können, und  $R_1^b$  Wasserstoff.



In einem Ausgangsmaterial der Formel II steht  $R_2^A$  vorzugsweise für eine, mit der  $-C(=O)-$ Gruppierung eine, insbesondere unter milden Bedingungen, spaltbare, veresterte Carboxylgruppe bildende, verätherte Hydroxygruppe, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in einer Carboxylschutzgruppe  $R_2^A$  in an sich bekannter Weise, z.B. wie oben angegeben, geschützt sein können. Eine Gruppe  $R_2^A$  ist z.B. insbesondere  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, worin Halogen z.B. Chlor, Brom oder Jod darstellt, in erster Linie 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Bromäthoxy, oder 2-Jodäthoxy, oder eine gegebenenfalls substituierte, wie Niederalkoxy, z.B. Methoxy, oder Nitro enthaltende 1-Phenylniederalkoxygruppe, wie gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, substituiertes Benzyloxy oder Diphenylmethoxy, z.B. Benzyloxy, 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxy-diphenylmethoxy, ferner eine organische Silyloxy- oder Stannyloxygruppe, wie Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy.

In einem Ylid der Formel III ist  $R_3$  insbesondere einer der bevorzugten Kohlenwasserstoffreste, eine der bevorzugten substituierten Hydroxygruppen oder eine der bevorzugten gegebenen-

falls substituierten Aminogruppen und die Gruppe  $X^{\oplus}$  eine der bei Kondensationsreaktionen analog Wittig gebräuchlichen Phosphonium- oder Phosphonogruppen, insbesondere eine Triaryl-, wie Triphenyl-, oder Triniederalkyl-, wie Tributylphosphoniumgruppe oder eine durch Niederalkyl, wie Aethyl, zweifach verätherte Phosphonogruppe, wobei Triphenylphosphonium und Diäthylphosphono bevorzugt sind, und wobei das Symbol  $X^{\oplus}$  für den Fall der Phosphonogruppe noch das Kation einer starken Base umfasst.

In Phosphoniumverbindungen der Formel III, die in der isomeren Ylenform auch als Phosphorane bezeichnet werden, z.B. Carbomethoxymethylentriphenylphosphoran, wird die negative Ladung durch die positive geladene Phosphoniumgruppe neutralisiert. Die Phosphonoverbindungen der Formel III, die in ihrer isomeren Form auch als Phosphonate bezeichnet werden, werden von einem Kation einer starken Base neutralisiert, das je nach Herstellungsweise, beispielsweise ein Alkalimetall-, wie Kalium-, Natrium- oder Lithiumion, sein kann. Die Phosphonate werden in dieser Form, d.h. als Salze, in die Reaktion eingesetzt.

Die erfindungsgemäße Kondensationsreaktion wird in einem geeigneten inerten Lösungsmittel durchgeführt, beispielsweise in einem aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoff, wie Hexan, Cyclohexan, Benzol oder Toluol, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, wie Methylenchlorid, einem Aether, wie einem Diniederalkyläther, z.B. Diäthyläther,

einem Diniederalkoxyniederalkan, wie Dimethoxyäthan, einem cyclischen Aether, wie Dioxan oder Tetrahydrofuran, einem Diniederalkylamid, wie Dimethylformamid, einem Diniederalkylsulfoxid, wie Dimethylsulfoxid, oder auch einem Niederalkanol, z.B. Methanol, Aethanol oder tert.-Butanol, oder in einem Gemisch davon, bevorzugt bei erhöhter Temperatur, wie bei etwa 50° bis 150° C, bevorzugt bei etwa 60° bis 100° C, gewünschtenfalls in einer Inertgas-, wie Stickstoffatmosphäre.

In der erfindungsgemässen Reaktion kann man je nach Ausgangsmaterial und Reaktionsbedingungen einheitliche Verbindungen der Formel IA oder IB oder Gemische von Verbindungen der Formel IA und IB erhalten. Erhaltene Gemische können in an sich bekannter Weise, z.B. mit Hilfe von geeigneten Trennmethoden, z.B. durch Adsorption und fraktionierte Elution, inkl. Chromatographie (Säulen-, Papier- oder Plattenchromatographie) unter Verwendung von geeigneten Adsorptionsmitteln, wie Silikagel oder Aluminiumoxyd, und Elutionsmitteln, ferner durch fraktioniertes Kristallisieren, Lösungsmittelverteilung, etc. aufgetrennt werden.

Im erfindungsgemässen Verfahren, sowie in gegebenenfalls durchzuführenden Zusatzmassnahmen, können, wenn notwendig, an der Reaktion nicht teilnehmende, freie funktionelle

Gruppen in den Ausgangsstoffen oder in den verfahrensgemäss erhältlichen Verbindungen, z.B. freie Aminogruppen z.B. durch Acylieren, Tritylieren oder Silylieren, freie Hydroxy- oder Mercaptogruppen z.B. durch Veräthern oder Verestern, und freie Carboxylgruppen z.B. durch Veresterung, inkl. Silylierung, in an sich bekannter Weise vorübergehend geschützt und jeweils nach erfolgter Reaktion, in an sich bekannter Weise, wenn erwünscht, einzeln oder gemeinsam, freigesetzt werden. So kann man vorzugsweise z.B. Amino-, Hydroxy-, Carboxyl- oder Sulfogruppen in einem Acylrest  $R_1^A$  bzw.  $R_1^b$  z.B. in Form von Acylamino-, wie den obgenannten, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino-, 2-Bromäthoxycarbonylamino-, 4-Methoxybenzyloxy-carbonylamino-, Diphenylmethoxycarbonylamino- oder tert.-Butyloxy-carbonylamino-, von Aryl- oder Arylniederalkylthioamino-, z.B. 2-Nitrophenylthioamino-, oder Arylsulfonylamino-, z.B. 4-Methylphenylsulfonylamino-, oder von 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propylidenaminogruppen, bzw. von Acyloxy-, wie den obgenannten, z.B. tert.-Butyloxy-carbonyloxy-, 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy- oder 2-Bromäthoxycarbonyloxygruppen, bzw. von veresterten Carboxy-, wie den obgenannten, z.B. Diphenylmethoxycarbonylgruppen, bzw. substituierten Sulfo-, wie den obgenannten, z.B. Niederalkylsulfo-, z.B. Methyl-sulfogruppen, schützen und nachträglich, gegebenenfalls nach Umwandlung der Schutzgruppe, z.B.

eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino- oder 2-Jodäthoxycarbonylamino- oder auch eine p-Nitrobenzyloxycarbonylamino-Gruppe durch Behandeln mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, eine Diphenylmethoxycarbonylamino- oder tert.-Butyloxycarbonylamino-Gruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, eine Aryl- oder Arylniederalkylthioamino-Gruppe durch Behandeln mit einem nucleophilen Reagens, wie schwefliger Säure, eine Arylsulfonylamino-Gruppe mittels elektrolytischer Reduktion, eine 1-Niederalkoxycarbonyl-2-propylidenamino-Gruppe durch Behandeln mit wässriger Mineralsäure, bzw. eine tert.-Butyloxycarbonyloxy-Gruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure, oder eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy-Gruppe oder p-Nitrobenzyloxycarbonyloxy-Gruppe durch Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie Zink in Gegenwart von wässriger Essigsäure, bzw. eine Diphenylmethoxycarbonyl-Gruppe durch Behandeln mit Ameisen- oder Trifluoressigsäure oder durch Hydrogenolyse, bzw. eine substituierte Sulfogruppe durch Behandeln mit einem Alkalimetallhalogenid, wenn erwünscht, z.B. teilweise, spalten.

In einer erfindungsgemäss erhältlichen Verbindung der Formel IA oder IB mit einer geschützten, insbesondere ver-

esterten Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  kann diese in an sich bekannter Weise, z.B. je nach Art der Gruppe  $R_2^A$ , in die freie Carboxylgruppe übergeführt werden. Eine veresterte, z.B. durch einen Benzylrest veresterte Carboxylgruppe, insbesondere in einer 3-Carbonylmethylen-cephamverbindung der Formel IB, kann durch Hydrolyse in schwach-basischem Medium, z.B. durch Behandeln mit einer wässrigen Lösung eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxyds oder -carbonats, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, vorzugsweise bei einem pH-Wert von etwa 9 bis 10, und gegebenenfalls in Gegenwart eines Niederalkanols, in eine freie Carboxylgruppe umgewandelt werden. Eine durch eine geeignete 2-Halogenniederalkyl-, eine Arylcarbonylmethyl- oder eine p-Nitrobenzylgruppe veresterte Carboxylgruppe kann z.B. durch Behandeln mit einem chemischen Reduktionsmittel, wie einem Metall, z.B. Zink, oder einem reduzierenden Metallsalz, wie einem Chrom-II-salz, z.B. Chrom-II-chlorid, üblicherweise in Gegenwart eines Wasserstoff-abgebenden Mittels, das zusammen mit dem Metall naszierenden Wasserstoff zu erzeugen vermag, wie einer Säure, in erster Linie Essig-, sowie Ameisensäure, oder eines Alkohols, wobei man vorzugsweise Wasser zugibt, eine durch eine Arylcarbonylmethylgruppe veresterte Carboxylgruppe ebenfalls durch Behandeln mit einem nucleophilen, vorzugsweise salzbildenden Reagens, wie Natriumthiophenolat oder Natriumjodid, eine durch eine geeignete Arylmethylgruppierung ver-

esterte Carboxylgruppe z.B. durch Bestrahlen, vorzugsweise mit ultraviolettem Licht, z.B. unter 290 m $\mu$ , wenn die Arylmethylgruppe z.B. einen gegebenenfalls in 3-, 4- und/oder 5-Stellung, z.B. durch Niederalkoxy- und/oder Nitrogruppen substituierten Benzylrest darstellt, oder mit längerwelligem ultraviolettem Licht, z.B. über 290 m $\mu$ , wenn die Arylmethylgruppe z.B. einen in 2-Stellung durch eine Nitrogruppe substituierten Benzylrest bedeutet, eine durch eine geeignet substituierte Methylgruppe, wie tert.-Butyl oder Diphenylmethyl, veresterte Carboxylgruppe z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten sauren Mittel, wie Ameisensäure oder Trifluoressigsäure, gegebenenfalls unter Zugabe einer nucleophilen Verbindung, wie Phenol oder Anisol, eine aktivierte veresterte Carboxylgruppe durch Hydrolyse, z.B. durch Behandeln mit einem sauren oder schwach-basischen wässrigen Mittel, wie Salzsäure oder wässrigem Natriumhydrogencarbonat oder einem wässrigen Kaliumphosphatpuffer vom pH etwa 7 bis etwa 9, und eine hydrogenolytisch spaltbare veresterte Carboxylgruppe durch Hydrogenolyse, z.B. durch Behandeln mit Wasserstoff in Gegenwart eines Edelmetall-, z.B. Palladiumkatalysators, gespalten werden.

Auf die gleiche Weise kann eine geschützte, insbesondere veresterte Carboxylgruppe  $-C(=O)-R_3$  in die freie Carboxylgruppe übergeführt werden. Je nach der Bedeutung von  $R_2^A$  und  $R_3$  kann man entweder beide gemeinsam oder auch nur die eine der geschützten Carboxylgruppen  $-C(=O)-R_2^A$  und  $-C(=O)-R_3$  in eine freie Carboxylgruppe überführen. Beispielsweise kann, falls eine der Gruppen  $R_2^A$  oder  $R_3$  Diphenylmethoxy und die andere p-Nitrobenzyloxy bedeutet, entweder zunächst mit Trifluoressigsäure nur die Diphenylmethoxygruppe und dann mit katalytisch angeregtem Wasserstoff die p-Nitrobenzyloxygruppe gespalten werden, oder umgekehrt.

Eine z.B. durch Silylierung oder Stannylierung geschützte Carboxylgruppe kann in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit Wasser oder einem Alkohol, freigesetzt werden.

Erhaltene Verbindungen der Formel IA oder IB können in an sich bekannter Weise in andere Verbindungen der Formel IA oder IB übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung kann z.B. eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  bzw.  $R_1^b$ , insbesondere eine leicht abspaltbare Acylgruppe, in an sich bekannter Weise, z.B. eine  $\alpha$ -polyverzweigte Niederalkoxycarbonylgruppe, wie tert.-Butyloxycarbonyl, durch Behandeln mit Trifluoressigsäure und eine 2-Halo-



gen-niederalkoxycarbonylgruppe, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl oder 2-Jodäthoxycarbonyl, oder eine Phenacyloxycarbonylgruppe durch Behandeln mit einem geeigneten reduzierenden Metall oder entsprechenden Metallverbindung, z.B. Zink, oder einer Chrom-II-verbindung, wie -chlorid oder -acetat, vorteilhafterweise in Gegenwart eines, zusammen mit dem Metall oder der Metallverbindung nascierenden Wasserstoff erzeugenden Mittels, vorzugsweise in Gegenwart von wasserhaltiger Essigsäure, abgespalten werden.

Ferner kann in einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB, worin eine Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2$  oder  $-C(=O)-R_3$  vorzugsweise eine, z.B. durch Veresterung, inklusive durch Silylierung, z.B. durch Umsetzen mit einer geeigneten organischen Halogensilicium- oder Halogen-zinn-IV-verbindung, wie Trimethylchlorsilan oder Tri-n-butyl-zinnchlorid, geschützte Carboxylgruppe darstellt, eine Acylgruppe  $R_1^a$  oder  $R_1^b$ , worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls geschützt sind, durch Behandeln mit einem Imidhalogenid-bildenden Mittel, Umsetzen des entstandenen Imidhalogenids mit einem Alkohol und Spalten des gebildeten Iminoäthers, abgespalten werden, wobei eine geschützte, z.B. eine durch einen organischen Silylrest geschützte, Carboxylgruppe schon im Verlaufe der Reaktion freigesetzt werden kann.

Imidhalogenid-bildende Mittel, in welchen Halogen an ein elektrophiles Zentralatom gebunden ist, sind vor allem Säurehalogenide, wie Säurebromide und insbesondere Säurechloride, Es sind dies in erster Linie Säurehalogenide von anorganischen Säure, vor allem von phosphorhaltigen Säuren, wie Phosphorox-, Phosphortri- und insbesondere Phosphor-pentahalogenide, z.B. Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, und in erster Linie Phosphorpentachlorid, ferner Brenzcatechyl-phosphortrichlorid, sowie Säurehalogenide, insbesondere -chloride, von schwefelhaltigen Säuren oder von Carbonsäuren, wie Thionylchlorid, Phosgen oder Oxalylchlorid.

Die Umsetzung mit einem der genannten Imidhalogenid-bildenden Mittel wird üblicherweise in Gegenwart einer geeigneten, insbesondere organischen Base, in erster Linie eines tertiären Amins, z.B. eines tertiären aliphatischen Mono- oder Diamins, wie eines Triniederalkyl-amins, z.B. Trimethyl-, Triäthyl- oder N,N-Diisopropyl-N-äthyl-amin, ferner eines N,N,N',N'-Tetraniederalkyl-niederalkylendiamins, z.B. N,N,N',N'-Tetramethyl-1,5-pentylendiamin oder N,N,N',N'-Tetramethyl-1,6-hexylendiamin, eines mono oder bicyclischen Mono- oder Diamins, wie eines N-substituierten, z.B. N-Nie-

deralkylierten, Alkylen-, Azäalkylen- oder Oxaalkylenamins, z.B. N-Methylpiperidin oder N-Methylmorpholin, ferner 2,3,4,6,7,8-Hexahydro-pyrrolo[1,2-a]pyrimidin (Diazabicyclononon; DBN), oder eines tertiären aromatischen Amins wie eines Diniederalkyl-anilins, z.B. N,N-Dimethylanilin, oder in erster Linie einer tertiären heterocyclischen, mono- oder bicyclischen Base, wie Chinolin oder Isochinolin, insbesondere Pyridin, vorzugsweise in Gegenwart eines Lösungsmittels, wie eines gegebenenfalls halogenierten, z.B. chlorierten, aliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid, vorgenommen. Dabei kann man ungefähr äquimolare Mengen des Imidhalogenid-bildenden Mittels und der Base verwenden; letztere kann aber auch im Ueber- oder Unterschuss, z.B. in etwa 0,2- bis etwa 1-facher Menge oder dann in einem etwa bis 10-fachen, insbesondere einem etwa 3- bis 5-fachen Ueberschuss, vorhanden sein.

Die Reaktion mit dem Imidhalogenid-bildenden Mittel wird vorzugsweise unter Kühlen, z.B. bei Temperaturen von etwa  $-50^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+10^{\circ}\text{C}$  durchgeführt, wobei man aber auch bei höheren Temperaturen, d.h. z.B. bis etwa  $75^{\circ}\text{C}$ , arbeiten kann, falls die Stabilität der Ausgangsstoffe und Produkte eine erhöhte Temperatur zulassen.

Das Imidhalogenidprodukt, welches man üblicherweise ohne Isolierung weiterverarbeitet, wird verfahrensgemäss mit einem Alkohol, vorzugsweise in Gegenwart einer der obgenannten Basen, zum Iminoäther umgesetzt. Geeignete Alkohole sind z.B. aliphatische, sowie araliphatische Alkohole, in erster Linie gegebenenfalls substituierte, wie halogenierte, z.B. chlorierte, oder zusätzliche Hydroxygruppen aufweisende, Niederalkanole, z.B. Aethanol, Propanol oder Butanol, insbesondere Methanol, ferner 2-Halogen-niederalkanole, z.B. 2,2,2-Trichloräthanol oder 2-Bromäthanol, sowie gegebenenfalls substituierte Phenyl-niederalkanole, wie Benzylalkohol. Ueblicherweise verwendet man einen, z.B. bis etwa 100-fachen, Ueberschuss des Alkohols und arbeitet vorzugsweise unter Kühlen, z.B. bei Temperaturen von etwa  $-50^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $10^{\circ}\text{C}$ .

Das Iminoätherprodukt kann vorteilhafterweise ohne Isolierung der Spaltung unterworfen werden. Die Spaltung des Iminoäthers kann durch Behandeln mit einer geeigneten Hydroxyverbindung, vorzugsweise mittels Hydrolyse, ferner durch Alkoholyse, wobei letztere bei Verwendung eines Ueberschusses des Alkohols direkt anschliessend an die Iminoätherbildung erfolgen kann, erzielt werden. Dabei verwendet man vorzugsweise Wasser oder einen Alkohol, besonders einen Niederalkanol,

z.B. Methanol, oder ein wässriges Gemisch eines organischen Lösungsmittels, wie eines Alkohols. Man arbeitet üblicherweise in einem sauren Medium, z.B. bei einem pH-Wert von etwa 1 bis etwa 5, den man, wenn notwendig, durch Zugabe eines basischen Mittels, wie eines wässrigen Alkalimetallhydroxyds, z.B. Natrium- oder Kaliumhydroxyd, oder einer Säure, z.B. einer Mineralsäure, oder organischen Säure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Borfluorwasserstoffsäure, Trifluoressigsäure oder p-Toluol-sulfonsäure, einstellen kann.

Das oben beschriebene dreistufige Verfahren zur Abspaltung einer Acylgruppe wird vorteilhafterweise ohne Isolieren der Imidhalogenid- und Iminoäther-Zwischenprodukte, üblicherweise in Anwesenheit eines organischen Lösungsmittels, das sich gegenüber den Reaktionsteilnehmern inert verhält, wie eines gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffs, z.B. Methylenchlorid, und/oder in einer Inertgasatmosphäre, wie einer Stickstoffatmosphäre, durchgeführt.

Als Beispiel einer leicht abspaltbaren Acylgruppe  $R_1^b$  wird die Phenoxyacetylgruppe genannt. So lässt sich nach dem oben beschriebenen Verfahren in einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin  $R_1^a$  Wasserstoff, die Gruppe  $-CO-R_2$  eine geschützte Car-

boxylgruppe, z.B. eine Diphenylmethoxycarbonylgruppe und die Gruppe  $-\text{CO}-\text{R}_3$  ein funktionelles Derivat einer Carboxylgruppe, z.B. eine Methoxycarbonylgruppe und  $\text{R}_1^b$  Phenoxyacetyl ist, diese Gruppe durch Behandeln mit  $\text{PCl}_5$  in Methylenchlorid in Gegenwart von Pyridin und anschliessendes Behandeln mit Methanol selektiv abspalten, wobei eine Verbindung der Formel IA oder IB erhalten wird, worin  $\text{R}_1^a$  und  $\text{R}_1^b$  Wasserstoff darstellen.

Setzt man dagegen das nach dem obigen Verfahren erhältliche Imidhalogenid-Zwischenprodukt anstatt mit einem Alkohol, wie Methanol, mit einem Salz, wie einem Alkalimetallsalz einer Carbon-, insbesondere einer sterisch gehinderten Carbonsäure um, so erhält man eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin der Rest  $\text{R}_1^a$  die neu eingeführte und  $\text{R}_1^b$  die ursprünglich vorhandene Acylgruppe darstellt.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin beide Reste  $\text{R}_1^a$  und  $\text{R}_1^b$  Acylgruppen darstellen, kann eine dieser Gruppen, vorzugsweise die sterisch weniger gehinderte, z.B. durch Hydrolyse oder Aminolyse, selektiv entfernt werden.

In einer Verbindung der Formeln IA oder IB, worin  $\text{R}_1^a$  und  $\text{R}_1^b$  zusammen mit dem Stickstoffatom eine Phthalimidogruppe darstellen, kann diese z.B. durch Hydrazinolyse, d.h. beim Behandeln einer solchen Verbindung mit Hydrazin, in die freie Aminogruppe übergeführt werden.

Gewisse Acylreste  $R_1^A$  einer Acylaminogruppierung in erfindungsgemäss erhältlichen Verbindungen, wie z.B. der 5-Amino-5-carboxy-valerylrest, worin Carboxyl, z.B. durch Verestern, insbesondere durch Diphenylmethyl, und/oder die Aminogruppe, z.B. durch Acylieren, insbesondere durch einen Acylrest einer organischen Carbonsäure, wie Halogenniederalkanoyl, wie Dichloracetyl, oder Phthaloyl, gegebenenfalls geschützt sind, können auch durch Behandeln mit einem nitrosierenden Mittel, wie Nitrosylchlorid, mit einem carbocyclischen Arendiazoniumsalz, wie Benzoldiazoniumchlorid, oder mit einem, positiven Halogen abgebenden Mittel, wie einem N-Halogen-amid oder -imid, z.B. N-Bromsuccinimid, vorzugsweise in einem geeigneten Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch, wie Ameisensäure, zusammen mit einem Nitro- oder Cyan-niederalkan und Versetzen des Reaktionsproduktes mit einem hydroxylhaltigen Mittel, wie Wasser oder einem Niederalkanol, z.B. Methanol, oder, falls im 5-Amino-5-carboxy-valerylrest  $R_1^A$  die Aminogruppe substituiert und die Carboxygruppe z.B. durch Veresterung geschützt ist, und  $R_1^b$  vorzugsweise für einen Acylrest steht, aber auch Wasserstoff bedeuten kann, durch Stehenlassen in einem inerten Lösungsmittel, wie Dioxan oder einem halogenierten aliphatischen Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, und, wenn

notwendig, Aufarbeiten der freien oder monoacylierten Amino-  
verbindung nach an sich bekannten Methoden, abgespalten wer-  
den.

Eine Formylgruppe  $R_1^A$  kann auch durch Behandeln mit  
einem sauren Mittel, z.B. p-Toluolsulfon- oder Chlorwasser-  
stoffsäure, einem schwach-basischen Mittel, z.B. verdünntem  
Ammoniak, oder einem Decarbonylierungsmittel, z.B. Tris- (tri-  
phenylphosphin)-rhodiumchlorid, abgespalten werden.

Eine Triarylmethyl-, wie die Tritylgruppe  $R_1^A$  kann  
z.B. durch Behandeln mit einem sauren Mittel, wie einer Mi-  
neralsäure, z.B. Chlorwasserstoffsäure, abgespalten werden.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin  
 $R_1^a$  und  $R_1^b$  Wasserstoff darstellen, kann man die freie Aminogrup-  
pe nach an sich bekannten Methoden substituieren, in erster  
Linie durch Behandeln mit Säuren, wie Carbonsäure, oder re-  
aktionsfähigen Derivaten davon acylieren.

Falls eine freie Säure, vorzugsweise mit geschütz-  
ten, gegebenenfalls vorhandenen funktionellen Gruppen, wie  
einer gegebenenfalls vorhandenen Aminogruppe, zur Acylierung  
eingesetzt wird, verwendet man üblicherweise geeignete Kon-  
densationsmittel, wie Carbodiimide, beispielsweise N,N'-Di-  
äthyl-, N,N'-dipropyl-, N,N'-Diisopropyl-, N,N'-Dicyclohexyl-  
oder N-Aethyl-N'-3-dimethylaminopropyl-carbodiimid, geeigne-  
te Carbonylverbindungen, beispielsweise Carbonyldiimidazol,



oder Isoxazoliniumsalze, beispielsweise N-Aethyl-5-phenyl-isoxazolinium-3'-sulfonat und N-tert.-Butyl-5-methyl-isoxazoliniumperchlorat, oder eine geeignete Acylaminoverbindung, z.B. 2-Aethoxy-1-äthoxycarbonyl-1,2-dihydro-chinolin.

Die Kondensationsreaktion wird vorzugsweise in einem der weiter unten genannten, wasserfreien Reaktionsmedien, beispielsweise in Methylenchlorid, Dimethylformamid oder Acetonitril, durchgeführt.

Als Beispiel für diese Arbeitsweise kann die Umsetzung einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  Wasserstoff darstellen und die Gruppen  $-COR_2$  bzw.  $-COR_3$  funktionelle Derivate von Carboxylgruppen, wie beispielsweise Diphenylmethoxycarbonyl- bzw. Methoxycarbonylgruppen, sind, mit einer Carbonsäure, beispielsweise 5-(tert.-Butyloxycarbonylaminomethyl)-2-thienylelessigsäure, und mit Dicyclohexylcarbodiimid in einem inerten Lösungsmittel, z.B. Methylenchlorid, dienen, wobei eine Verbindung der Formel IA oder IB erhalten wird, worin  $R_1^a$  Wasserstoff und  $R_1^b$  die 5-tert.-Butyloxycarbonylaminomethyl-2-thienylacetylgruppe ist, aus der die tert.-Butyloxycarbonylgruppe, wie beschrieben, z.B. mit Trifluoressigsäure, leicht abgespalten werden kann.

Ein Amid-bildendes, funktionelles Derivat einer Säure, vorzugsweise mit geschützten gegebenenfalls vorhandenen Gruppen, wie einer gegebenenfalls vorhandenen Aminogruppe, ist

in erster Linie ein Anhydrid einer solchen Säure, inklusive, und vorzugsweise, ein gemischtes Anhydrid. Gemischte Anhydride sind z.B. diejenigen mit anorganischen Säuren, insbesondere mit Halogenwasserstoffsäuren, d.h. die entsprechenden Säurehalogenide, z.B. -chloride oder -bromide, ferner mit Stickstoffwasserstoffsäure, d.h. die entsprechenden Säureazide, mit einer phosphorhaltigen Säure, z.B. Phosphorsäure oder phosphoriger Säure, mit einer schwefelhaltigen Säure, z.B. Schwefelsäure, oder mit Cyanwasserstoffsäure. Weitere gemischte Anhydride sind z.B. diejenigen mit organischen Säuren, wie organischen Carbonsäuren, wie mit gegebenenfalls, z.B. durch Halogen, wie Fluor oder Chlor, substituierten Niederalkancarbonsäuren, z.B. Pivalinsäure oder Trichloressigsäure, oder mit Halbestern, besonders Niederalkylhalbestern, der Kohlensäure, wie dem Aethyl- oder Isobutylhalbester der Kohlensäure, oder mit organischen, insbesondere aliphatischen oder aromatischen, Sulfonsäuren, z.B. p-Toluolsulfonsäure.

Ferner kann man als Acylierungsmittel innere Anhydride, wie Ketene, z.B. Diketen, Isocyanate (d.h. innere Anhydride von Carbaminsäureverbindungen) oder innere Anhydride von Carbonsäureverbindungen mit Carboxy-substituierten Hydroxy- oder Aminogruppen, wie Mandelsäure-O-carboxanhydrid oder das Anhydrid der 1-N-Carboxyamino-cyclohexancarbonsäure, verwenden.

Weitere, zur Reaktion mit der freien Aminogruppe geeignete Säurederivate sind aktivierte Carbonsäurederivate wie gegebenenfalls substituierte aktivierte Ester, wie Ester mit Enolen, wie Niederalkenolen, oder Phenolen, wie vorzugsweise durch Nitro oder Halogen, wie Chlor, substituierte Phenylester, z.B. Pentachlorphenyl-, 4-Nitrophenyl- oder 2,4-Dinitrophenylester.

Weitere Acylierungsderivate sind z.B. substituierte Formiminoderivate, wie substituierte N,N-Dimethylchlorformiminoderivate von Säuren, oder N-substituierte N,N-Diacylamine, wie ein N,N-diacyliertes Anilin.

Die Acylierung mit einem Säurederivat, wie einem Anhydrid und insbesondere mit einem Säurehalogenid, kann in Anwesenheit eines säurebindenden Mittels, beispielsweise einer organischen Base, wie eines organischenamins, z.B. eines tertiärenamins, wie Triniederalkylamin, z.B. Triäthylamin, N,N-Diniederalkyl-anilin, z.B. N,N-Dimethylanilin, oder einer Base vom Pyridin-Typ, z.B. Pyridin, einer anorganischen Base,

beispielsweise eines Alkalimetall- oder Erdalkalimetallhydroxids, -carbonats, oder -bicarbonats, z.B. Natrium-, Kalium- oder Calcium-hydroxid, -carbonat oder -bicarbonat, oder eines Oxirans, beispielsweise eines niederen 1,2-Alkylenoxids, wie Aethylenoxid oder Propylenoxid, durchgeführt werden.

Die obige Acylierung kann in einem wässrigen oder bevorzugt nicht wässrigen Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch vorgenommen werden, beispielsweise in einem Carbonsäureamid, wie N,N-Diniederalkylamid, z.B. Dimethylformamid, einem halogenierten Kohlenwasserstoff, z.B. Methylenchlorid, Tetrachlorkohlenstoff oder Chlorbenzol, einem Keton, z.B. Aceton, einem Ester, z.B. Essigsäureäthylester, oder einem Nitril, z.B. Acetonitril, oder Gemischen davon, und, wenn notwendig, bei erniedrigter oder erhöhter Temperatur und/oder in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre.

In den obigen N-Acylierungsreaktionen kann man von Verbindungen der Formeln IA oder IB ausgehen, worin  $R_3$  und  $R_2$  die obige Bedeutung haben, wobei Verbindungen mit freien Carboxylgruppen der Formel  $-C(=O)-R_2$  und/oder  $-C(=O)-R_3$ , worin  $R_2$  bzw.  $R_3$  für Hydroxy steht, auch in Form von Salzen, z.B. Ammoniumsalzen, wie mit Triäthylamin, oder in Form einer Verbindung mit einer, durch Umsetzen mit einer geeigneten organischen Phosphorhalogenidverbindung, wie mit einem Niederalkyl- oder Niederalkoxy-phosphor-dihalo-

genid, wie Methylphosphordichlorid, Aethylphosphordibromid oder Methoxyphosphordichlorid, geschützten Carboxylgruppe verwendet werden können; im erhaltenen Acylierungsprodukt kann die geschützte Carboxylgruppe in an sich bekannter Weise, z.B. wie oben beschrieben, inkl. durch Hydrolyse oder Alkoholyse, freigesetzt werden.

Eine Acylgruppe kann auch eingeführt werden, indem man eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen für einen Ylidenrest (den man auch nachträglich, z.B. durch Behandeln einer Verbindung, worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  Wasserstoff darstellt, mit einem Aldehyd, wie einem aliphatischen, aromatischen oder araliphatischen Aldehyd einführen kann) steht, z.B. nach den oben angegebenen Methoden acyliert, und das Acylierungsprodukt, vorzugsweise in neutralem oder schwach-saurem Medium, hydrolysiert.

Dabei kann eine Acylgruppe auch stufenweise eingeführt werden. So kann man z.B. in eine Verbindung der Formel IA oder IB mit einer freien Aminogruppe eine Halogen-niederalkanoyl-, z.B. Bromacetylgruppe, oder z.B. durch Behandeln mit einem Kohlensäuredihalogenid, wie Phosgen, eine Halogen-carbonyl-, z.B. Chlorcarbonylgruppe, einführen und eine so erhältliche N-(Halogen-niederalkanoyl)- bzw. N-(Halogen-carbonyl)-aminoverbindung mit geeigneten Austauschreagentien,

wie basischen Verbindungen, z.B. Tetrazol, Thioverbindungen, z.B. 2-Mercapto-1-methyl-imidazol, oder Metallsalzen, z.B. Natriumazid, bzw. Alkoholen, wie Niederalkanolen, z.B. tert.-Butanol, umsetzen und so zu substituierten N-Niederalkanoyl- bzw. N-Hydroxycarbonylaminoverbindungen gelangen.

In beiden Reaktionsteilnehmern können freie funktionelle Gruppen während der Acylierungsreaktion vorübergehend in an sich bekannter Weise geschützt sein und nach der Acylierung mittels an sich bekannten Methoden, z.B. wie oben beschrieben, freigesetzt werden.

Die Acylierung kann auch durch Austausch einer schon existierenden Acylgruppe durch eine andere, vorzugsweise sterisch gehinderte Acylgruppe, z.B. nach dem oben beschriebenen Verfahren, erfolgen, indem man die Imidhalogenidverbindung herstellt, diese mit einem Salz einer Säure behandelt und eine der im so erhältlichen Produkt vorhandenen Acylgruppen, üblicherweise die weniger sterisch gehinderte Acylgruppe, hydrolytisch abspaltet.

Ferner kann man z.B. eine Verbindung der Formel IA oder IB, worin  $R_1^a$  eine, vorzugsweise in  $\alpha$ -Stellung substituierte Glycylgruppe, wie Phenylglycyl, und  $R_1^b$  Wasserstoff darstel-

len, mit einem Aldehyd, z.B. Formaldehyd, oder einem Keton, wie Niederalkanon, z.B. Aceton, umsetzen und so zu Verbindungen der Formel IA oder IB gelangen, worin  $R_1^A$  und  $R_1^b$  zusammen mit dem Stickstoffatom einen, in 4-Stellung vorzugsweise substituierten, in 2-Stellung gegebenenfalls substituierten 5-Oxo-1,3-diaza-cyclopentylrest darstellen.

In einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin  $R_1^a$  und  $R_1^b$  für Wasserstoff stehen, kann die freie Aminogruppe auch durch Einführen einer Triarylmethylgruppe, z.B. durch Behandeln mit einem reaktionsfähigen Ester eines Triarylmethanols, wie Tritylchlorid, vorzugsweise in Gegenwart eines basischen Mittels, wie Pyridin, geschützt werden.

Eine Aminogruppe kann auch durch Einführen einer Silyl- und Stannylgruppe geschützt werden. Solche Gruppen werden in an sich bekannter Weise eingeführt, z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten Silylierungsmittel, wie mit einem Dihalogendiniederalkylsilan, Niederalkoxy-niederalkyl-dihalogensilan oder Triniederalkyl-silyl-halogenid, z.B. Dichlordimethylsilan, Methoxy-methyl-dichlor-silan, Trimethylsilylchlorid oder Dimethyl-tert.-butyl-silylchlorid, wobei man solche Silylhalogenidverbindungen vorzugsweise in Gegenwart einer Base, z.B. Pyridin, verwendet, mit einem gegebenenfalls N-mononiederalkylierten, N,N-di-niederalkylierten, N-triniederalkyl-

silylierten oder N-niederalkyl-N-triniederalkylsilylierten N-(Tri-niederalkylsilyl)-amin (siehe z.B. britisches Patent Nr. 1.073.530), oder mit einem silylierten Carbonsäureamid, wie einem Bis-triniederalkylsilyl-acetamid, z.B. Bis-trimethylsilyl-acetamid, oder Trifluorsilylacetamid, ferner mit einem geeigneten Stannylierungsmittel, wie einem Bis-(tri-niederalkylzinn)-oxyd, z.B. Bis-(tri-n-butyl-zinn)-oxyd, einem Tri-niederalkyl-zinnhydroxyd, z.B. Triäthyl-zinn-hydroxyd, einer Tri-niederalkyl-niederalkoxyzinn-, Tetra-niederalkoxyzinn- oder Tetraniederalkyl-zinnverbindung, sowie einem Tri-niederalkylzinn-halogenid, z.B. Tri-n-butyl-zinnchlorid (siehe z.B. holländische Auslegeschrift 67/11107).

In einer verfahrensgemäss erhältlichen Verbindung der Formel IA oder IB, die eine freie Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2$  enthält, kann eine solche in an sich bekannter Weise in eine geschützte Carboxylgruppe übergeführt werden. So erhält man Ester z.B. durch Behandeln mit einer geeigneten Diazoverbindung, wie einem Diazoniederalkan, z.B. Diazomethan oder Diazobutan, oder einem Phenyldiazoniederalkan, z.B. Diphenyldiazomethan, wenn notwendig, in Gegenwart einer Lewis-säure, wie z.B. Bortrifluorid, oder auch Umsetzen mit einem zur Veresterung geeigneten Alkohol in Gegenwart eines Vereste-



rungsmittels, wie eines Carbodiimids, z.B. Dicyclohexylcarbodiimid, sowie Carbonyldiimidazol, ferner mit einem N,N'-disubstituierten O- bzw. S-substituierten Isoharnstoff oder Isothioharnstoff, worin ein O- und S-Substituent z.B. Niederalkyl, insbesondere tert.-Butyl, Phenylniederalkyl oder Cycloalkyl, und N- bzw. N'-Substituenten z.B. Niederalkyl, insbesondere Isopropyl, Cycloalkyl oder Phenyl sind, oder nach irgendeinem anderen bekannten und geeigneten Veresterungsverfahren, wie Reaktion eines Salzes der Säure mit einem reaktionsfähigen Ester eines Alkohols und einer starken anorganischen Säure, sowie einer starken organischen Sulfonsäure. Ferner können Säurehalogenide, wie -chloride (hergestellt z.B. durch Behandeln mit Oxalylchlorid), aktivierte Ester (gebildet z.B. mit N-Hydroxystickstoffverbindung, wie N-Hydroxy-succinimid) oder gemischte Anhydride (erhalten z.B. mit Halogenameisensäure-niederalkylestern, wie Chlorameisensäureäthyl- oder Chlorameisensäureisobutylester, oder mit Halogenessigsäurehalogeniden, wie Trichloressigsäurechlorid) durch Umsetzen mit Alkoholen, gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie Pyridin, in eine veresterte Carboxylgruppe übergeführt werden.

In einer erhaltenen Verbindung mit einer veresterten Gruppierung der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  kann diese in eine andere

veresterte Carboxygruppe dieser Formel übergeführt werden, z.B. 2-Chloräthoxycarbonyl oder 2-Bromäthoxycarbonyl durch Behandeln mit einem Jodsalz, wie Natriumjodid, in Gegenwart eines geeigneten Lösungsmittels, wie Aceton, in 2-Jodäthoxycarbonyl.

In einer verfahrensgemäss erhältlichen Verbindung mit einer freien Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2$  kann eine solche auch in eine gegebenenfalls substituierte Hydrazinocarbonylgruppe übergeführt werden, wobei man vorzugsweise reaktionsfähige funktionell abgewandelte Derivate, wie die obgenannten Säurehalogenide, allgemein Ester, wie auch die obgenannten aktivierten Ester, oder gemischte Anhydride der entsprechenden Säure mit Hydrazinen umsetzt.

Eine durch eine organische Silyl- oder Stannylgruppe geschützte Carboxylgruppe kann in an sich bekannter Weise gebildet werden, z.B. indem man Verbindungen der Formeln IA oder IB, worin  $R_2$  für Hydroxy steht, oder Salze, wie Alkalimetall-, z.B. Natriumsalze davon, mit einem geeigneten Silylierungs- oder Stannylierungsmittel, wie einem der obgenannten Silylierungs- oder Stannylierungsmittel behandelt; siehe z.B. britisches Patent Nr. 1.073.530 bzw. holländische Auslegungsschrift Nr. 67/11107.

Auf die gleiche Weise wie die freie Carboxylgruppe  $-C(=O)-R_2^A$  kann eine freie Carboxylgruppe  $-C(=O)-R_3$  verestert oder anderweitig umgewandelt, beispielsweise amidiert werden.

Eine veresterte Carboxylgruppe  $-C(=O)-R_3$  bildet sich beispielsweise auch bei der Behandlung einer freien Carboxylgruppe mit einem Halogen-, wie Chlorameisensäure-niederalkylester in Gegenwart einer Base, wobei das als Zwischenprodukt zunächst entstehende gemischte Anhydrid decarboxyliert wird.

In einer verfahrensgemäss erhältlichen Verbindung mit einer freien Carboxylgruppe  $-C(=O)-R_3$  kann eine solche in eine gegebenenfalls substituierte Amidgruppe übergeführt werden, wobei man vorzugsweise reaktionsfähige funktionell abgewandelte Derivate, wie die obengenannten Säurehalogenide, Ester, insbesondere auch die obengenannten aktivierten Ester, oder gemischte Anhydride der entsprechenden Säure, mit Ammoniak oder den gegebenenfalls substituierten Aminen, z.B. mit Diniederalkyl-, wie Dimethylamin, aromatischen Aminen, wie Anilin, heterocyclischen Aminen, wie Pyrrolidin oder Morpholin, oder auch einem entsprechenden Hydrazin, wie Hydrazin, Phenylhydrazin oder 4-Methylpiperazin-1-ylamin, oder mit einer vorzugsweise an den nicht umzusetzenden funktionellen Gruppen geschützten Aminocarbonsäure, z.B.  $N_\alpha$ -tert. Butyloxycarbonyl-lysin-tert.-butylester oder mit einem Heterocyclylamin, z.B. 2-Methyl-5-amino-thiadiazol, umsetzt.

Verwendet man bei der Herstellung einer amidierten Carboxylgruppe  $-COR_3$  statt der oben genannten, vorzugsweise

verwendeten reaktionsfähig funktionell abgewandelten Derivate die freien Carbonsäuren, worin  $R_3$  Hydroxy bedeutet, so kann die Amidierung mit äquivalenten bis überschüssigen Mengen Amin in Gegenwart von vorzugsweise äquivalenten Mengen eines Kondensationsmittels, wie Cyclohexylcarbodiimid, in einem inerten Lösungsmittel, wie den oben genannten, beispielsweise in Tetrahydrofuran oder Benzol oder in Gemischen davon, erfolgen. Dabei können die vorstehend genannten verschiedenartigen Amine, beispielsweise Ammoniak, Anilin, 2-Methyl-5-amino-thiadiazol oder eine an der nicht umzusetzenden reaktiven Gruppen geschützte Aminocarbonsäure, wie z.B.  $N_\alpha$ -tert.-Butyloxycarbonyl-lysin-tert.-butylester, Verwendung finden.

Ferner kann man abgewandelte funktionelle Substituenten in Gruppen  $R_1^A$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und/oder  $R_3$ , wie substituierte Aminogruppen, acylierte Hydroxygruppen, veresterte Carboxygruppen oder substituierte Sulfogruppen, nach an sich bekannten Methoden, z.B. den oben beschriebenen, freisetzen, oder freie funktionelle Substituenten in Gruppen  $R_1^A$ ,  $R_1^b$ , und  $R_2$  und/oder  $R_3$ , wie freie Amino-, Hydroxy-, Carboxy- oder Sulfogruppen, nach an sich bekannten Verfahren, z.B. Acylieren bzw. Verestern bzw. Substituieren, funktionell abwandeln. So lässt

sich z.B. eine Aminogruppe durch Behandeln mit Schwefeltrioxyd, vorzugsweise in der Form eines Komplexes mit einer organischen Base, wie einem Tri-niederalkylamin, z.B. Triäthylamin, in eine Sulfoaminogruppe umwandeln. Ferner kann man das Reaktionsgemisch, erhalten durch Reaktion eines Säureadditionssalzes eines 4-Guanylsemicarbazids mit Natriumnitrit, mit einer Verbindung der Formel IA oder IB, worin z.B. die Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  eine gegebenenfalls substituierte Glycylgruppe darstellt, umsetzen und so die Amino- in eine 3-Guanylureidogruppe überführen. Ferner kann man Verbindungen mit aliphatisch gebundenem Halogen, z.B. mit einer gegebenenfalls substituierten  $\alpha$ -Bromacetylgruppierung, mit Estern der phosphorigen Säure, wie Triniederalkyl-phosphitverbindungen, umsetzen und so zu entsprechenden Phosphonoverbindungen gelangen.

Erhaltene Cephemverbindungen der Formel IA und IB können durch Oxydation mit geeigneten Oxydationsmitteln, wie den unten beschriebenen, in ihre 1-Oxide übergeführt werden. Erhaltene 1-Oxide von 3-Cephemverbindungen der Formel IA lassen sich durch Reduktion mit geeigneten Reduktionsmitteln, wie z.B. den unten beschriebenen, zu den entsprechenden 3-Cephemverbindungen der Formel IA reduzieren. Bei diesen Reaktionen muss darauf geachtet werden, dass, wenn notwendig, freie funktionelle Gruppen geschützt sind und, wenn erwünscht, nachträglich wieder freigesetzt werden.

Erhaltene Cephemverbindungen können isomerisiert werden. So kann man erhaltene 3-Carbonylmethylen-cephamverbindungen der Formel IB, oder erhaltene Gemische von solchen Verbindungen mit 3-Cephemverbindungen, in die entsprechenden 3-Cephemverbindungen der Formel IA überführen, indem man eine 3-Carbonylmethylen-cephamverbindung der Formel IB, oder ein Gemisch bestehend aus einer solchen Verbindung und einer 3-Cephemverbindung, worin freie funktionelle Gruppen gegebenenfalls, z.B. wie angegeben, vorübergehend geschützt sein können, isomerisiert.

So kann man eine 3-Carbonylmethylen-cephamverbindung der Formel IB isomerisieren, indem man sie mit einem basischen Mittel behandelt und aus einem gegebenenfalls erhaltenen Gleichgewichtsgemisch bestehend aus den 3-Carbonylmethylen-cepham- und den 3-Cephemverbindungen die entsprechende 3-Cephemverbindung der Formel IA isoliert.

Geeignete Isomerisierungsmittel sind z.B. organische stickstoffhaltige Basen, wie tertiäre heterocyclische Basen aromatischen Charakters, und in erster Linie tertiäre aliphatische, azacycloaliphatische oder araliphatische Basen, wie N,N,N-Triniederalkylamine, z.B. N,N,N-Trimethylamin, N,N-Dimethyl-N-äthylamin, N,N,N-Triäthylamin oder N,N-Diisopropyl-N-äthylamin, N-Niederalkyl-azacycloalkane, z.B. N-Methyl-piperidin, oder N-Phenyl-niederalkyl-N,N-diniederalkyl-

amine, z.B. N-Benzyl-N,N-dimethylamin, sowie Gemische davon, wie das Gemisch einer Base vom Pyridintyp, z.B. Pyridin, und eines N,N,N-Triniederalkylamins, z.B. Pyridin und Triäthylamin. Ferner können auch anorganische oder organische Salze von Basen, insbesondere von mittelstarken bis starken Basen mit schwachen Säuren, wie Alkalimetall- oder Ammoniumsalze von Niederalkancarbonsäuren, z.B. Natriumacetat, Triäthylammoniumacetat oder N-Methyl-piperidinacetat, sowie andere analoge Basen oder Gemische von solchen basischen Mitteln verwendet werden.

Die obige Isomerisierung mit basischen Mitteln kann z.B. in Gegenwart eines Derivats einer Carbonsäure, das sich zur Bildung eines gemischten Anhydrids eignet, wie eines Carbonsäureanhydrids oder -halogenids, z.B. mit Pyridin in Gegenwart von Essigsäureanhydrid, durchgeführt werden. Dabei arbeitet man vorzugsweise in wasserfreiem Medium, in An- oder Abwesenheit eines Lösungsmittel, wie eines gegebenenfalls halogenierten, z.B. chlorierten, aliphatischen, cycloaliphatischen oder aromatischen Kohlenwasserstoffs, oder eines Lösungsmittelgemisches, wobei als Reaktionsmittel verwendete, unter den Reaktionsbedingungen flüssige Basen gleichzeitig auch als Lösungsmittel dienen können, wenn notwendig, unter Kühlen, oder Erhitzen, vorzugsweise in einem Temperaturbereich von etwa  $-30^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+100^{\circ}\text{C}$ , in einer Inertgas-, z.B. Stickstoffatmosphäre, und/oder in einem geschlossenen Gefäß.

Die so erhältlichen 3-Cephemverbindungen der Formel IA lassen sich in an sich bekannter Weise, z.B. durch Adsorption und/oder Kristallisation, von gegebenenfalls noch vorhandenen 3-Carbonylmethylen-cephemverbindungen der Formel IB abtrennen.

Die Isomerisierung einer 3-Carbonylmethylen-cephemverbindung der Formel IB kann ebenfalls durchgeführt werden, indem man diese in 1-Stellung oxydiert, ein gegebenenfalls, bei der Oxidation in einem apolaren Lösungsmittel, wie in einem gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoff z.B. Chloroform oder Methylenchlorid, oder in einem Ätherartigen Lösungsmittel, z.B. Dioxan oder Tetrahydrofuran, erhaltenes 3-Carbonylmethylen-cephem-1-oxid durch Kontakt mit einem polaren Lösungsmittel, wie einem Diniederalkylsulfoxid, z.B. Dimethylsulfoxid, einem Diniederalkylacylamid, wie Dimethylformamid oder N,N-Dimethylacetamid, oder auch mit einem Hydroxylgruppen-haltigen Lösungsmittel, wie einer Säure, wie Niederalkancarbonsäure, z.B. Ameisen- oder Essigsäure, oder mit einer wässrigen Base, z.B. wässriger Natriumbicarbonatlösung, zum 3-Cephem-1-oxid isomerisiert, wenn erwünscht, ein gegebenenfalls erhaltenes Isomerengemisch des 3-Cephem-1- $\alpha$ - und -1- $\beta$ -oxids trennt, und die so erhältlichen 1-Oxide der entsprechenden 3-Cephem-verbindung der Formel IA reduziert.



Als geeignete Oxydationsmittel für die Oxydation in 1-Stellung von 3-(Carbonylmethylen)-cephamverbindungen kommen anorganische Persäuren, die ein Redoxpotential von wenigsten +1,5 Volt aufweisen und aus nicht-metallischen Elementen bestehen oder organische Persäuren oder Gemische aus Wasserstoffperoxyd und Säuren, insbesondere organische Carbonsäuren, mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens  $10^{-5}$  in Frage. Geeignete anorganische Persäuren sind Perjod- und Perschwefelsäure. Organische Persäuren sind entsprechende Percarbon- und Persulfonsäuren, die als solche zugesetzt oder durch Verwendung von wenigstens einem Äquivalent Wasserstoffperoxyd und einer Carbonsäure in situ gebildet werden können. Dabei ist es zweckmässig, einen grossen Ueberschuss der Carbonsäure zu verwenden, wenn z.B. Essigsäure als Lösungsmittel verwendet wird. Geeignete Persäuren sind z.B. Perameisensäure, Peressigsäure, Pertrifluoressigsäure, Permaleinsäure, Perbenzoesäure, Monoperphthalsäure oder p-Toluolpersulfonsäure.

Die Oxydation kann ebenfalls unter Verwendung von Wasserstoffperoxyd mit katalytischen Mengen einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens  $10^{-5}$  durchgeführt werden, wobei man niedrige Konzentrationen, z.B. 1-2% und weniger, aber auch grössere Mengen der Säure einsetzen kann. Dabei hängt die Wirksamkeit des Gemisches in erster Linie von

2637176

der Stärke der Säure ab. Geeignete Gemische sind z.B. solche von Wasserstoffperoxyd mit Essigsäure, Perchlorsäure oder Trifluoressigsäure.

Die obige Oxydation kann in Gegenwart von geeigneten Katalysatoren durchgeführt werden. So kann z.B. die Oxydation mit Percarbonsäuren durch die Anwesenheit einer Säure mit einer Dissoziationskonstante von wenigstens  $10^{-5}$  katalysiert werden, wobei ihre Wirksamkeit von ihrer Stärke abhängt. Als Katalysatoren geeignete Säuren sind z.B. Essigsäure, Perchlorsäure und Trifluoressigsäure. Ueblicherweise verwendet man mindestens äquimolare Mengen des Oxydationsmittels, vorzugsweise einen geringen Ueberschuss von etwa 10% bis etwa 20%. Die Oxydation wird unter milden Bedingungen, z.B. bei Temperaturen von etwa  $-50^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+100^{\circ}\text{C}$ , vorzugsweise von etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+40^{\circ}\text{C}$  durchgeführt.

Die Oxydation von 3-Carbonylmethylen-cepham-Verbindungen zu den 1-Oxiden der entsprechenden 3-Cephemverbindungen kann auch durch Behandeln mit organischen Hypohalogenitverbindungen, wie Niederalkyl-hypochloriten, z.B. tert.-Butylhypochlorit, die man in Gegenwart von inerten Lösungsmitteln, wie gegebenenfalls halogenierten Kohlenwasserstoffen, z.B. Methylenchlorid, und bei Temperaturen von etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+30^{\circ}\text{C}$  verwendet, mit Perjodat-Verbindungen, wie Alkalimetallperjodaten, z.B. Kaliumperjodat, die man vorzugsweise in einem wässrigen

709809/1162

gen Medium bei einem pH-Wert von etw 6 und bei Temperaturen von etwa  $-10^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $+30^{\circ}\text{C}$  verwendet, mit Jodbenzoldichlorid, das man in einem wässrigen Medium, vorzugsweise in Gegenwart einer organischen Base; z.B. Pyridin, und unter Kühlen, z.B. bei Temperaturen von etwa  $-20^{\circ}\text{C}$  bis etw  $0^{\circ}$ , verwendet, oder mit irgendeinem anderen Oxydationsmittel durchgeführt werden, das sich zur Umwandlung einer Thio- in eine Sulfoxydgruppierung eignet.

In den so erhältlichen 1-Oxiden von 3-Cephemverbindungen der Formel IA, insbesondere in denjenigen Verbindungen, in welchen  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben angegebenen bevorzugten Bedeutungen haben, können die Gruppen  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und/oder  $R_3$  innerhalb des definierten Rahmens ineinander übergeführt, abgespalten oder eingeführt werden. Ein Gemisch von Isomeren  $\alpha$ - und  $\beta$ -1-Oxiden kann, z.B. chromatographisch, getrennt werden.

Die Reduktion der 1-Oxide von 3-Cephem-Verbindungen der Formel IA kann in an sich bekannter Weise durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel, wenn notwendig, in Anwesenheit eines aktivierenden Mittels, durchgeführt werden. Als Reduktionsmittel kommen in Betracht: Katalytisch aktivierter Wasserstoff, wobei Edelmetallkatalysatoren verwendet werden, welche Palladium, Platin oder Rhodium enthalten, und die man gegebenen-

falls zusammen mit einem geeigneten Trägermaterial, wie Kohle oder Bariumsulfat, eingesetzt; reduzierende Zinn-, Eisen-, Kupfer- oder Mangankationen, welche in Form von entsprechenden Verbindungen oder Komplexen anorganischer oder organischer Art, z.B. als Zinn-II-chlorid, -fluorid, -acetat oder -formiat, Eisen-II-chlorid, -sulfat, -oxalat oder -succinat, Kupfer-I-chlorid, -benzoat oder -oxyd, oder Mangan-II-chlorid, -sulfat, -acetat oder -oxyd, oder als Komplexe, z.B. mit Aethylendiamin-tetraessigsäure oder Nitrilotriessigsäure, verwendet werden; reduzierende Dithionit-, Jod- oder Eisen-II-cyanid-anionen, welche in Form von entsprechenden anorganischen oder organischen Salzen, wie Alkalimetall-, z.B. Natrium- oder Kaliumdithionit, Natrium- oder Kaliumjodid oder -eisen-II-cyanid, oder in Form der entsprechenden Säuren, wie Jodwasserstoffsäure, verwendet werden; reduzierende trivalente anorganische oder organische Phosphorverbindungen, wie Phosphine, ferner Ester, Amide und Halogenide der phosphinigen, phosphonigen oder phosphorigen Säure, sowie diesen Phosphorsauerstoffverbindungen entsprechenden Phosphor-Schwefelverbindungen, worin organische Reste in erster Linie aliphatische, aromatische oder araliphatische Reste, z.B. gegebenenfalls substituierte Niederalkyl-, Phenyl oder Phenylniederalkylgruppen darstellen, wie z.B. Tri-phenylphosphin, Tri-n-butylphosphin, Diphenylphosphinigsäuremethylester, Diphenylchlorphosphin, Phenyldi-

chlorphosphin, Benzolphosphonigsäuredimethylester, Butanphosphonigsäuremethylester, Phosphorigsäuretriphenylester, Phosphorigsäuretrimethylester, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, etc.; reduzierende Halogensilanverbindungen, die mindestens ein an das Siliciumatom gebundenes Wasserstoffatom aufweisen und die ausser Halogen, wie Chlor, Brom oder Jod, auch organische Reste, wie aliphatische oder aromatische Gruppen, z.B. gegebenenfalls substituierte Niederalkyl- oder Phenylgruppen aufweisen können, wie Chlorsilan, Bromsilan, Di- oder Trichlorsilan, Di- oder Tribromsilan, Diphenylchlorsilan, Dimethylchlorsilan, etc.; reduzierende quaternäre Chlormethyleniminiumsalze, insbesondere -chloride oder -bromide, worin die Iminiumgruppe durch einen bivalenten oder zwei monovalente organische Reste, wie gegebenenfalls substituierte Niederalkylen- oder Niederalkylgruppen substituiert ist, wie N-Chlormethylen-N,N-diäthyliminiumchlorid oder N-Chlormethylen-pyrrolidiniumchlorid; und komplexe Metallhydride, wie Natriumborhydrid, in Gegenwart von geeigneten Aktivierungsmitteln, wie Cobalt-II-chlorid, sowie Borandichlorid.

Als aktivierende Mittel, die zusammen mit denjenigen der obgenannten Reduktionsmittel verwendet werden, welche selber nicht Lewissäure-Eigenschaften aufweisen, d.h. die in erster Linie zusammen mit den Dithionit-, Jod- oder Eisen-II-cyanid- und den nicht-halogenhaltigen trivalenten Phosphor-

Reduktionsmitteln oder bei der katalytischen Reduktion eingesetzt werden, sind insbesondere organische Carbon- und Sulfonsäurehalogenide, ferner Schwefel-, Phosphor- oder Siliciumhalogenide mit gleicher oder grösserer Hydrolysenkonstante zweiter Ordnung als Benzoylchlorid, z.B. Phosgen, Oxalylchlorid, Essigsäurechlorid oder -bromid, Chloressigsäurechlorid, Pivalinsäurechlorid, 4-Methoxybenzoesäurechlorid, 4-Cyanbenzoesäurechlorid, p-Toluolsulfonsäurechlorid, Methansulfonsäurechlorid, Thionylchlorid, Phosphoroxychlorid, Phosphortrichlorid, Phosphortribromid, Phenyldichlorphosphin, Benzolphosphonigsäuredichlorid, Dimethylchlorsilan oder Trichlorsilan, ferner geeignete Säureanhydride, wie Trifluoressigsäureanhydrid, oder cyclische Sultone, wie Aethansulton, 1,3-Propansulton, 1,4-Butansulton oder 1,3-Hexansulton, zu erwähnen.

Die Reduktion wird vorzugsweise in Gegenwart von Lösungsmitteln oder Gemischen davon durchgeführt, deren Auswahl in erster Linie durch die Löslichkeit der Ausgangsstoffe und die Wahl des Reduktionsmittels bestimmt wird, so z.B. Niederalkancarbonsäuren oder Ester davon, wie Essigsäure und Essigsäureäthylester, bei der katalytischen Reduktion, und z.B. gegebenenfalls substituierte, wie halogenierte oder nitrierte aliphatische, cycloaliphatische, aromatische oder araliphatische Kohlenwasserstoffe, z.B. Benzol, Methylenchlorid, Chloroform oder Nitromethan, geeignete Säurederivate, wie Nieder-

2637176

alkancarbonsäureester oder -nitrile, z.B. Essigsäureäthylester oder Acetonitril, oder Amide von anorganischen oder organischen Säuren, z.B. Dimethylformamid, Dimethylacetamid oder Hexamethylphosphoramid, Aether, z.B. Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan, Ketone, z.B. Aceton, oder Sulfone, insbesondere aliphatische Sulfone, z.B. Dimethylsulfon oder Tetramethylsulfon, etc., zusammen mit den chemischen Reduktionsmitteln, wobei diese Lösungsmittel vorzugsweise kein Wasser enthalten. Dabei arbeitet man gewöhnlicherweise bei Temperaturen von etwa  $-20^{\circ}\text{C}$  bis etwa  $100^{\circ}\text{C}$ , wobei bei Verwendung von sehr reaktionsfähigen Aktivierungsmitteln die Reaktion bei tieferen Temperaturen durchgeführt werden kann.

Salze von Verbindungen der Formeln IA und IB können in an sich bekannter Weise hergestellt werden. So kann man Salze von solchen Verbindungen mit sauren Gruppen z.B. durch Behandeln mit Metallverbindungen, wie Alkalimetallsalzen von geeigneten Carbonsäuren, z.B. dem Natriumsalz der  $\alpha$ -Äthylcapronsäure, oder mit Ammoniak oder einem geeigneten organischen Amin bilden, wobei man vorzugsweise stöchiometrische Mengen oder nur einen kleinen Ueberschuss des salzbildenden Mittels verwendet. Säureadditionssalze von Verbindungen der Formeln IA und IB mit basischen Gruppierungen erhält man in üblicher Weise, z.B. durch Behandeln mit einer Säure oder

709809/1162

2637176

einem geeigneten Anionenaustauschreagens. Innere Salze von Verbindungen der Formeln IA und IB, welche eine salzbildende Aminogruppe und eine freie Carboxylgruppe enthalten, können z.B. durch Neutralisieren von Salzen, wie Säureadditionssalzen, auf den isoelektrischen Punkt, z.B. mit schwachen Basen, oder durch Behandeln mit flüssigen Ionenaustauschern gebildet werden. Salze von 1-Oxyden von Verbindungen der Formel IA mit salzbildenden Gruppen können in analoger Weise hergestellt werden.

Salze können in üblicher Weise in die freien Verbindungen übergeführt werden, Metall- und Ammoniumsalze z.B. durch Behandeln mit geeigneten Säuren, und Säureadditionssalze z.B. durch Behandeln mit einem geeigneten basischen Mittel.

Erhaltene Gemische von Isomeren können nach an sich bekannten Methoden, in die einzelnen Isomeren getrennt werden, Gemische von diastereomeren Isomeren z.B. durch fraktioniertes Kristallisieren, Adsorptionschromatographie (Kolonnen- oder Dünnschichtchromatographie) oder andere geeignete Trennverfahren. Erhaltene Racemate können in üblicher Weise, gegebenenfalls nach Einführen von geeigneten salzbildenden Gruppierungen, z.B. durch Bilden eines Gemisches von diastereomeren Salzen mit optisch aktiven salzbildenden Mitteln, Trennen des Gemisches in die diastereomeren Salze und Umwandlung in die freien Verbindungen oder durch fraktioniertes Kristallisieren aus optisch aktiven Lösungsmitteln, in die Antipoden getrennt werden.

709809/1162



Das Verfahren umfasst auch diejenigen Ausführungsformen, wonach als Zwischenprodukte anfallende Verbindungen als Ausgangsstoffe verwendet und die restlichen Verfahrensschritte mit diesen durchgeführt werden, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abgebrochen wird; ferner können Ausgangsstoffe in Form von Derivaten verwendet oder während der Reaktion gebildet werden.

Vorzugsweise werden solche Ausgangsstoffe verwendet und die Reaktionsbedingungen so gewählt, dass man zu den eingangs als besonders bevorzugt aufgeführten Verbindungen gelangt.

Die erfindungsgemäss verwendeten Ausgangsstoffe der Formel II und III sind bekannt oder können analog bekannten Methoden hergestellt werden.

Die pharmakologisch verwendbaren Verbindungen der vorliegenden Erfindung können z.B. zur Herstellung von pharmazeutischen Präparaten verwendet werden, welche eine wirksame Menge der Aktivsubstanz zusammen oder im Gemisch mit anorganischen oder organischen, festen oder flüssigen, pharmazeutisch verwendbaren Trägerstoffen enthalten, die sich zur enteralen oder vorzugsweise parenteralen Verabreichung eignen. So verwendet man Tabletten oder Gelatine kapseln, welche den Wirkstoff zusammen mit Verdünnungsmitteln, z.B. Laktose, Dextrose, Sukrose, Mannitol, Sorbitol, Cellulose und/oder Glycin, und Schmiermitteln, z.B. Kieselerde, Talk, Stearinsäure oder Salze

davon, wie Magnesium- oder Calciumstearat, und/oder Polyäthylenglykol; aufweisen; Tabletten enthalten ebenfalls Bindemittel, z.B. Magnesiumaluminiumsilikat, Stärken, wie Mais-, Weizen-, Reis- oder Pfeilwurzstärke, Gelatine, Traganth, Methylcellulose, Natriumcarboxymethylcellulose und/oder Polyvinylpyrrolidon, und, wenn erwünscht, Sprengmittel, z.B. Stärken, Agar, Alginsäure oder ein Salz davon, wie Natriumalginat, und/oder Brausemischungen, oder Adsorptionsmittel, Farbstoffe, Geschmackstoffe und Süßmittel. Ferner kann man die neuen pharmakologisch wirksamen Verbindungen in Form von injizierbaren, z.B. intravenös verabreichbaren Präparaten oder von Infusionslösungen verwenden. Solche Lösungen sind vorzugsweise isotonische wässrige Lösungen oder Suspensionen, wobei diese z.B. aus lyophilisierten Präparaten, welche die Wirksubstanz allein oder zusammen mit einem Trägermaterial, z.B. Mannit, enthalten, vor Gebrauch hergestellt werden können. Die pharmazeutischen Präparate können sterilisiert sein und/oder Hilfsstoffe, z.B. Konservier-, Stabilisier-, Netz- und/oder Emulgiermittel, Löslichkeitsvermittler, Salze zur Regulierung des osmotischen Druckes und/oder Puffer enthalten. Die vorliegenden pharmazeutischen Präparate, die, wenn erwünscht, wei-

tere pharmakologisch wertvolle Stoffe enthalten können, werden in an sich bekannter Weise, z.B. mittels konventioneller Misch-, Granulier-, Dragier-, Lösungs- oder Lyophilisierungsverfahren, hergestellt und enthalten von etw 0,1 % bis 100 %, insbesondere von etw 1 % bis etwa 50 %, Lyophilisate bis zu 100 % des Aktivstoffes.

Im Zusammenhang mit der vorliegenden Beschreibung enthalten mit "nieder" bezeichnete organische Reste, sofern nicht ausdrücklich definiert, bis zu 7, vorzugsweise bis zu 4 Kohlenstoffatome; Acylreste enthalten bis zu 20, vorzugsweise bis zu 12 und in erster Linie bis zu 7 Kohlenstoffatomen.

Die folgenden Beispiele dienen zur Illustration der Erfindung; Temperaturen werden in Celsiusgraden angegeben. Die in den Beispielen genannten Cephemverbindungen besitzen in 6- und 7-Stellung die R-Konfiguration.

Beispiel 1

Eine Mischung von 6,15 g (10 mMol) 7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-Butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 4,0 g (12 mMol) Carbomethoxymethylen-triphenylphosphoran in 100 ml Toluol wird 1 Stunde unter Stickstoff auf 100° erwärmt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand an 250 g Silicagel chromatographiert. Toluol mit 10 bis 20 % Aethylacetat eluiert ein Gemisch bestehend aus dem 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-Carbomethoxymethylen-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-cepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester. Dünnschichtchromatogramm  $R_f \sim 0,50$  (Silicagel; Toluol/Aethylacetat 1:1); IR-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Banden bei 2,96; 5,61; 5,76; 5,82 (Schulter); 5,91; 6,70  $\mu$ .

Das erhaltene Isomerengemisch kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

- a) Eine Lösung von 5,06 g (7,54 mMol) eines Isomerengemisches bestehend aus dem 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-Carbomethoxymethylen-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-cepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 50 ml Methylenchlorid wird

mit 1,63 g (8,3 mMol) 85-prozentiger m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 2,5 Stunden im Eisbad gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Aethylacetat aufgenommen, nacheinander mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid/Diäthyläther umkristallisiert und ergibt das 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester-1-oxid vom Schmelzpunkt 220° C;  $[\alpha]_D^{20} = + 8 \pm 1^\circ$  (c = 1; in Dimethylsulfoxid); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 268$  nm ( $\epsilon = 8200$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,94; 3,00; 5,58; 5,78; 5,84; 5,96 (Schulter); 6,02; 6,14; 6,52  $\mu$ .

b) Eine Lösung von 2,0 g (2,91 mMol) 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester-1-oxid in 20 ml Dimethylformamid wird mit 0,51 ml (5,82 mMol) Phosphortrichlorid 15 Minuten bei -10° C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, mit Aethylacetat extrahiert und die organische Phase mit Wasser, gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der

Rückstand wird an 60 g Silicagel mit Toluol/Aethylacetat 4:1 chromatographiert und ergibt den 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der aus Methylenchlorid umkristallisiert, den Schmelzpunkt 170-172° C hat;  $[\alpha]_D^{20} = -18^\circ \pm 1^\circ$  (c = 1,46; Chloroform); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 262$  nm ( $\epsilon = 7200$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3,00; 5,61; 5,74; 5,85; 5,92; 6,00; 6,56  $\mu$ .

c) Eine Lösung von 1,33 g (2,0 mMol) 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 6,5 ml Methylenchlorid wird mit 1,09 ml (10 mMol) Anisol und 6,12 ml (80 mMol) Trifluoressigsäure versetzt, 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert und der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in 5 ml Wasser suspendiert, durch Zugabe von 3 ml Methanol gelöst und der pH-Wert der Lösung durch tropfenweise Zugabe von 10 %-iger methanolischer Triäthylaminlösung auf 4,7 eingestellt. Die gebildete gallertige Masse wird durch Verrühren mit Aceton und Diäthyläther in ein gut filtrierbares, mikrokristallines Produkt übergeführt, das abfiltriert,

mit Aceton und Diäthyläther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet das innere Salz der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 140-143° C (Zersetzung) ergibt. UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure)  $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6400$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,94; 3,14; 5,64; 5,74; 5,87; 6,17; 6,38; 6,58  $\mu$ .

### Beispiel 2

Eine Mischung 12,3 g (20 mMol) 7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-Butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 10,9 g (24 mMol) p-Nitrocarbобенzyloxymethylen-triphenylphosphoran in 200 ml Toluol wird 1 Stunde unter Stickstoff auf 100° erwärmt. Das Lösungsmittel wird abgedampft und der Rückstand an 700 g Silicagel chromatographiert. Toluol/Aethylacetat 4:1 eluiert ein Gemisch bestehend aus dem 3-p-Nitrocarbобенzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-p-Nitrocarbобенzyloxymethylen-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-cepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester. Dünnschichtchromatogramm  $R_f \sim 0,55$  (Silicagel; Toluol/Aethylacetat 1:1); IR-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Banden bei 2,94; 5,60; 5,75 (Schulter); 5,81; 6,22; 6,56; 6,69  $\mu$ .

Das erhaltene Isomerengemisch kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

- a) Eine Lösung von 11,6 g (14,6 mMol) eines Isomerengemisches bestehend aus dem 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethylen-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-cepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 230 ml Methylenchlorid wird mit 3,27 g (16 mMol) 85-prozentiger m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 1 Stunde unter Stickstoff gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, der Rückstand in Aethylacetat aufgenommen, nacheinander mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Rohprodukt wird aus Aethylacetat/Hexan umkristallisiert und ergibt das 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester-1-oxid in mikrokristalliner Form.
- Dünnschichtchromatogramm: R<sub>f</sub>-Wert  $\sim$  0,23 (Silicagel; Toluol/Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 269 nm ( $\epsilon$  = 17800); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3,05; 5,58; 5,77; 5,82 (Schulter); 5,92; 6,02; 6,23; 6,58  $\mu$ .



b) Eine Lösung von 6,84 g (8,4 mMol) 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester-1-oxid in 24 ml Dimethylformamid wird mit 1,48 ml (16,8 mMol) Phosphor-trichlorid 15 Minuten bei -10° C gerührt. Die Reaktionsmischung wird auf Eis gegossen, mit Äthylacetat extrahiert und die organische Phase mit Wasser, gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 180 g Silicagel mit Toluol/Äthylacetat 9:1 und 4:1 chromatographiert und ergibt den 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester; Dünnschichtchromatogramm: R<sub>f</sub>-Wert ~ 0,55 (Silicagel; Toluol/Äthylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 264 nm ( $\epsilon$  = 16200); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3,04; 5,60; 5,75 (Schulter); 5,81; 5,92; 6,23; 6,58; 6,68  $\mu$ .

c) Eine Lösung von 1,59 g (~ 2,0 mMol) 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 12,5 ml Methylenchlorid wird mit 1,09 ml (~ 10 mMol) Anisol und 6,18 ml (80 mMol) Trifluoressigsäure versetzt, 30 Minuten unter Stickstoff im Eisbad gerührt, mit 50 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wird mit Diäthyl-

Äther digeriert, der Niederschlag abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene 3-p-Nitrocarbonylbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in 15 ml Wasser/Methanol 2:1 gelöst, von wenig unlöslichem Material abfiltriert, und der pH-Wert der Lösung durch tropfenweise Zugabe von 10 %-iger methanolischer Triäthylaminlösung auf ca. 4,5 eingestellt. Der Niederschlag wird abfiltriert, mit Methylenchlorid und Diäthyläther gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und ergibt das innere Salz der 3-p-Nitrocarbonylbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure; Dünnschichtchromatogramm: R<sub>f</sub>-Wert  $\sim$  0,42 (Silicagel; n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23); UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure)  $\lambda_{\text{max}}$  = 267 nm ( $\epsilon$  = 1300); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,85; 3,03 (Schulter); 5,66; 5,75 (Schulter); 5,92; 6,22; 6,58  $\mu$ .

d) Eine Lösung von 0,793 g (1,0 mmol) 3-p-Nitrocarbonylbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylaminol]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 50 ml Methanol wird mit 790 mg 5 % Palladium/Kohle Katalysator während 8 Stunden bei Raumtemperatur unter Normaldruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators wird die Hydrierlösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand an 20 g Silicagel (mit 0,5 ml Wasser desaktiviert) chromatographiert. Methylenchlorid mit steigenden Anteilen Äthylacetat eluiert den 3-Carboxymethyl-

7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester; Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert  $\sim$  0,12 (Silicagel; Chloroform/Methanol 95:5); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max}$  = 257 nm ( $\epsilon$  = 6800); IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei 2,96; 5,60; 5,82; 5,88 (Schulter); 6,69  $\mu$ .

e) Eine Lösung von 329 mg (0,5 mMol) 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylglycyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 3,5 ml Methylenchlorid wird mit 0,27 ml (2,5 mMol) Anisol und 1,55 ml (20 mMol) Trifluoressigsäure versetzt, 30 Minuten unter Stickstoff im Eisbad gerührt, mit 15 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, der Niederschlag abfiltriert, mit Diäthyläther gewaschen und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in wenig Methanol/Wasser 1:1 gelöst und der pH-Wert der Lösung durch tropfenweise Zugabe von 10 %-iger methanolischer Triäthylaminlösung auf 4,7 eingestellt. Das Rohprodukt wird durch Ver-rühren mit Aceton und Diäthyläther ausgefällt, abfiltriert, mit Aceton, Methylenchlorid und Diäthyläther gewaschen, im Hochvakuum getrocknet und ergibt das innere Salz der 3-Carboxymethyl-

7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure; Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert  $\sim$  0,32 (Silicagel; n-Butanol/Pyridin/Essigsäure/Wasser 40:24:6:30; UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure)  $\lambda_{\text{max}}$  = 258 nm ( $\epsilon$  = 6500); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,94; 3,14; 5,64; 5,74; 5,87; 6,17; 6,38; 6,58  $\mu$ .

f) Eine Lösung von 0,987 g (1,5 mMol) 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 60 ml Benzol wird mit 0,26 ml (3 mMol) Oxalylchlorid und 2 Tropfen Dimethylformamid versetzt, 45 Minuten bei 6 bis 8° C gerührt und anschließend im Vakuum eingeengt. Der Rückstand wird in 60 ml Benzol aufgenommen, mit 0,13 ml (1,5 mMol) Pyridin und 0,16 ml (1,5 mMol) Diäthylamin versetzt und 3,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Toluol verdünnt, nacheinander mit 2 N Salzsäure, gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Silicagel mit Toluol/Aethylacetat 4:1 als Laufmittel chromatographiert und ergibt den 3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)-( $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino)]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der aus Methylenchlorid/Aethylacetat/Hexan kristallisiert; Schmelzpunkt 204-205° C; Dünnschicht-

2637176

schichtchromatogramm: Rf-Wert  $\sim 0,43$  (Silicagel; Toluol/Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 258 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 7500$ ); IR-Spektrum (Nujol): Banden bei 2,92; 5,58; 5,79; 5,83; 6,07; 6,70  $\mu$ .

g) Eine Lösung von 0,870 g (1,22 mMol) 3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 8 ml Methylenchlorid wird mit 0,66 ml Anisol und 3,80 ml Trifluoressigsäure versetzt, 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert und der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene 3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in wenig Wasser/Methanol 1:1 gelöst, und der pH-Wert der Lösung durch tropfenweise Zugabe von 10 %-iger methanolischer Triäthylaminlösung auf 4,6 eingestellt. Nach Einengen des Gemisches im Vakuum wird durch Verrühren mit Diäthyläther ein kristallines Produkt gefällt, das abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet das innere Salz der 3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt 164-166° C (Zersetzung) ergibt. Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert  $\sim 0,32$  (Silicagel; n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23); UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure)  $\lambda_{\max} = 256 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6200$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,88; 3,10; 5,59; 5,87; 5,92; 6,18; 6,35  $\mu$ .

709809/1162

Beispiel 3

Eine Lösung von 6,15 g (10 mMol) 7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 100 ml Toluol wird mit 3,82 g (12 mMol) 1-Triphenylphosphoranylid-2-propanon versetzt und während 23 Stunden auf 100° C erwärmt. Die Reaktionsmischung wird am Vakuum eingedampft und der Rückstand an 300 g Silicagel chromatographiert. Toluol enthaltend 30 % Aethylacetat eluiert ein Isomerengemisch bestehend aus dem 3-Acetyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-Acetyliden-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-cepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester; Dünnschichtchromatogramm: R<sub>f</sub>-Wert  $\approx$  0,5 (Silicagel; Toluol/Aethylacetat 1:1); IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei 2,95; 5,60; 5,81; 5,89 (Schulter); 6,67  $\mu$ .

Das erhaltene Isomerengemisch kann wie folgt weiterverarbeitet werden:

- a) Eine Lösung von 2,4 g (3,68 mMol) eines Isomerengemisches bestehend aus dem 3-Acetyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-Acetyliden-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-cepham-4-carbonsäure-

diphenylmethylester in 45 ml Methylenchlorid wird mit 805 mg (4,05 mMol) 85 %-iger m-Chlorperbenzoesäure versetzt und 2 Stunden unter Stickstoff im Eisbad gerührt. Das Reaktionsgemisch wird hierauf mit Wasser, gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen. Die organische Phase wird über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird aus Aethylacetat/Hexan umkristallisiert und ergibt das 3-Acetyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester-1-oxid vom Schmelzpunkt 206° C;  $[\alpha]_D^{20} = -21 \pm 1^\circ$  (c = 0,595; Chloroform); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 268$  nm ( $\epsilon = 5900$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,94; 2,98; 5,57; 5,82 (Schulter); 5,84; 5,95; 6,01; 6,15; 6,50  $\mu$ .

b) Eine Lösung von 1,34 g (2,0 mMol) 3-Acetyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester-1-oxid in 8 ml Dimethylformamid wird mit 0,35 ml (4 mMol) Phosphortrichlorid versetzt und 15 Minuten bei -10° C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf Eis gegossen und mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewa-

schen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 30 g Silicagel mit Toluol-Aethylacetat (9:1) und dann mit fallendem Gradienten bis zum Verhältnis 4:1 chromatographiert und ergibt den 3-Acetonyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der aus Aceton/Aethylacetat/Hexan umkristallisiert den Schmelzpunkt 173-175° besitzt;  $[\alpha]_D^{20} = -47^\circ \pm 1^\circ$  (c = 0,724; Chloroform): UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 260$  nm ( $\epsilon = 7000$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,98; 3,02; 5,62; 5,77; 5,82; 5,93; 5,98; 6,53  $\mu$ .

c) Eine Lösung von 1,21 g (1,85 mMol) 3-Acetonyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 12 ml Methylenchlorid wird mit 1,01 ml (9,25 mMol) Anisol und 5,70 ml (80 mMol) Trifluoressigsäure versetzt, 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der trockene Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert, der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene 3-Acetonyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in 12 ml Wasser/Methanol 1:1 gelöst und der pH-Wert der Lösung durch tropfenweise Zugabe von 10 %-iger methanolischer Triäthylaminlösung auf 4,5 eingestellt. Die gebildete gallertige Masse wird durch Verrühren mit Diäthyläther in ein gut filtrierbares, mikrokristallines Produkt übergeführt, das



abfiltriert, mit Aceton, Methylenchlorid und Diäthyläther gewaschen und im Hochvakuum getrocknet das innere Salz der 3-Acetonyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure vom Schmelzpunkt  $\sim 195^{\circ}$  C (Zersetzung) ergibt. UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure)  $\lambda_{\text{max}} = 260 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 6100$ ); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,95; 3,12; 5,16; 5,92; 6,35  $\mu$ .

#### Beispiel 4

Eine Mischung von 685 mg (1,8 mMol) 7 $\beta$ -Amino-3-hydroxy-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 722 mg (2,7 mMol) Carbomethoxymethylen-triphenylphosphoran in 18 ml Dioxan wird 2 Stunden unter Stickstoff auf  $60^{\circ}$  C erwärmt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum abgedampft und der Rückstand durch präparative Silicagel-Schichtchromatographie mit Chloroform/Methanol 95:5 als Laufmittel gereinigt. Elution der im UV-Licht von 254 nm sichtbaren Zone mit dem Rf-Wert  $\sim 0,4$  liefert ein Gemisch bestehend aus den 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und dem 3-Carbomethoxymethylen-7 $\beta$ -amino-cepham-4-carbonsäure-diphenylmethylester. Dünnschichtchromatogramm Rf  $\sim 0,4$  (Silicagel; Chloroform/Methanol 95:5); IR-Spektrum ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ): Banden bei 2,96; 5,63; 5,77  $\mu$ .

Beispiel 5

a) Eine Lösung von 2,96 g (4,5 mMol) 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester und 0,51 ml Pyridin in 45 ml Tetrahydrofuran wird mit 0,75 ml (5,8 mMol) Chlorameisensäure-isobutylester versetzt und 30 Minuten bei -10° C gerührt. Nach Zugabe von 0,46 ml Diäthylamin wird 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wird mit Aethylacetat verdünnt, nacheinander mit 2N Salzsäure, gesättigter, wässriger Natriumbicarbonatlösung und gesättigter, wässriger Natriumchloridlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Der Rückstand wird an 100 g Silicagel mit Toluol/Aethylacetat 9:1 als Laufmittel chromatographiert und ergibt den 3-Carboisobutyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der aus Aethylacetat/Hexan umkristallisiert den Schmelzpunkt 112-115° C besitzt; Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert  $\sim$  0,6 (Silicagel; Toluol/Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ nm}$  ( $\epsilon = 7000$ ); IR-Spektrum (in CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>): Banden bei 2,94; 5,60; 5,80; 5,89; 6,14; 6,70  $\mu$ .

Weitere Elution der Chromatographiersäule mit Toluol/Aethylacetat 4:1 liefert noch geringe Mengen des 3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylesters (s. Beispiel 2f).

b) Eine Lösung von 0,357 g (0,5 mMol) 3-Carboisobutyloxy-methyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 3 ml Methylenchlorid wird mit 0,27 ml (2,5 mMol) Anisol und 1,53 ml (2,0 mMol) Trifluoressigsäure versetzt, 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und im Vakuum eingedampft. Der am Hochvakuum getrocknete Rückstand wird mit Diäthyläther digeriert und der Niederschlag abfiltriert und im Vakuum getrocknet. Das erhaltene 3-Carboisobutyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-trifluoracetat wird in 5 ml Wasser/Methanol 1:1 gelöst, und der pH-Wert der Lösung durch tropfenweise Zugabe von 1 N Natriumhydroxid auf 4,6 eingestellt. Nach Einengen des Gemisches im Vakuum wird durch Verrühren mit Diäthyläther ein beiges, amorphes Pulver gefällt, das abfiltriert und im Hochvakuum getrocknet. Das innere Salz der 3-Carboisobutyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure ergibt. Dünnschichtchromatogramm: Rf-Wert  $\approx$  0,40 (Silicagel; n-Butanol/Essigsäure/Wasser 67:10:23); UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure)  $\lambda_{\max}$  = 258 nm ( $\epsilon$  = 6000); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,93; 3,10; 5,65; 5,73; 5,87; 6,15; 6,31; 6,65  $\mu$ .

Beispiel 6

In der oben beschriebenen Weise kann man, ausgehend von entsprechend substituierten Verbindungen der Formeln II und III, und gegebenenfalls nach Durchführung entsprechender Nachoperationen die folgenden Verbindungen erhalten:

3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-Acetyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-Carboisobutyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-N,N-Dimethylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-Hydrazinocarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-Hydrazinocarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-N-(4-Methylpiperazin-1-yl)-carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

3-N-(4-Methylpiperazin-1-yl)-carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure;

sowie Salze davon.

Beispiel 7

1,80 g (2,74 mMol) 3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 20 ml Methylenchlorid werden mit 1,48 ml Anisol und 8,5 ml Trifluoressigsäure 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther zu einem pulverförmigen Niederschlag verrieben, abfiltriert und getrocknet. Das entstandene 3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-Trifluoracetat wird in 10 ml Wasser suspendiert und durch Zugabe einer 10-prozentigen methanolischen Triäthylamin-Lösung auf pH 4,6 eingestellt, das Gemisch noch 3 Stunden im Eisbad gerührt, der Niederschlag abfiltriert, mehrmals mit Äthylacetat mit je 10% Aceton und Äther gründlich gewaschen und im Hochvakuum getrocknet, wonach 3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure als hellbeiges Pulver vom Schmelzpunkt  $\sim 150^\circ$  (unter Zersetzung) erhalten wird; Rf 0,35 (an Silikagel; mit n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser = 40:24:6:30; Entwicklung mit Joddampf); UV-Spektrum (in 0,1 N Salzsäure):  $\lambda_{\text{max}} = 255 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei u.a. 2,93; 3,12; 5,62; 5,90 (Schulter); 5,98; 6,17 (Schulter); und 6,34  $\mu$ .

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

0,987 g (1,5 mMol) 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 3 ml Tetrahydrofuran werden 15 Minuten bei 0° mit 0,309 g (1,5 mMol) Dicyclohexylcarbodiimid umgesetzt, anschliessend mit 8 ml einer 0,2 N NH<sub>3</sub>-Lösung in Benzol innert 30 Minuten tropfenweise versetzt und 30 Minuten im Eisbad sowie 1,5 Stunden bei Raumtemperatur nachreagieren gelassen. Der ausgefallene Niederschlag wird abfiltriert, das Filtrat eingeeengt und der Eindampfrückstand durch Behandeln mit Aethylacetat, Wasser, Natriumbicarbonat und Kochsalz-Lösung aufgearbeitet. Präparative Dünnschichtchromatographie des Rohproduktes an Silikagel-Platten (mit Chloroform-Methanol 9:1) ergibt 0,65 g 3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der, aus Methylenchlorid-Aethylacetat-Hexan kristallisiert, den Schmelzpunkt 128-130° aufweist; R<sub>f</sub> ~ 0,60 (an Silikagel; mit Chloroform-Methanol 9:1); UV-Spektrum (Aethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 264 nm ; IR-Spektrum (Methylenchlorid): Banden u.a. bei 2,91; 5,60; 5,82; 5,90 (Schulter); 5,94; 6,27; 6,68  $\mu$ .

Beispiel 8

0,50 g 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -1,4-cyclohexadienyl- $\alpha$ -(tert.-Butyloxycarbonylamino)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 2,5 ml Methylenchlorid werden mit 0,43 ml Anisol und 2,5 ml Trifluoressigsäure 30 Min. im Eisbad unter N<sub>2</sub> gerührt, mit 50 ml kaltem Toluol versetzt, am Rotationsverdampfer eingeengt, der Rückstand mit Aether verrieben, das Trifluoracetat abfiltriert und getrocknet. Dieses wird in 5ml Wasser suspendiert, mit 5 ml Aethylacetat extrahiert, und nach Abtrennen der organischen Phase der pH der wässrigen Phase mit einer 10%-igen methanolischen Diäthylamin-Lösung auf ca. 5 gestellt. Nach Zugabe von 10 ml Aceton, lässt man über Nacht bei 0° stehen, vervollständigt die Fällung durch Zugabe von Aether, filtriert den Niederschlag ab, wäscht mit Aceton-Aether (1:1) nach und trocknet im Hochvakuum, wobei man 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -1,4-cyclohexadienyl- $\alpha$ -amino-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure als hellbeiges amorphes Pulver erhält;

R<sub>f</sub> ~ 0,39 (an Silicagel; mit n-Butanol-Pyridin-Eisessig-Wasser / 40:24:6:30);

UV-Spektrum (in 0,1 N - HCl) :  $\lambda_{\max}$  = 258 nm;

IR-Spektrum (in Nujol) : 2.94; 3.14; 5.63; 5.72; 5.85; 6.17; 6.41; 6.60  $\mu$ .



Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

278 mg (1.10 m Mol) tert.-Butyloxycarbonyl-3,6-dihydro-phenylglycin in 2,8 ml Tetrahydrofuran werden mit 0,12 ml N-Methylmorpholin und 0,15 ml Chlorameisensäureisobutylester 1 Std. bei ca.  $-10^{\circ}$  gerührt, das gemischte Anhydrid anschliessend mit einer auf  $-10^{\circ}$  gekühlten Lösung von 438.5 mg (1.0 m Mol) 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 4,3 ml Tetrahydrofuran versetzt, das Reaktionsgemisch 1 Std. bei ca.  $-10^{\circ}$ , sowie 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, auf Eiswasser gegossen, in Aethylacetat aufgenommen und nacheinander mit gesättigter Natriumhydrogencarbonat- und gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Das erhaltene Rohprodukt wird durch präparative Schichtchromatographie gereinigt (an Silicagel mit Toluol-Aethylacetat; 1:1). Man erhält dünnschichtchromatographisch einheitliches 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -1,4-cyclohexadienyl- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als amorphen Schaum;  $R_f \sim 0.52$  (an Silicagel mit Toluol-Aethylacetat; 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 261 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Methylenchlorid) : 2.98; 5.62; 5.73; 5.84; 5.92; 6.03; 6.60  $\mu$ .

Beispiel 9

Eine Lösung von 0,54 g der amorphen, rohen 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(3-methylsulfonylamino-phenyl)- $\alpha$ -(tert.butyloxycarbonylamino)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure in 5,4 ml Ameisensäure wird 1,5 Std. bei Raumtemperatur stehen gelassen; anschliessend im Vakuum eingedampft, der ölige Rückstand nacheinander mit je 5 ml Aether, Acetonitril und Acetonitril-Wasser (95:5) digeriert. Man erhält 3 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(3-mesyaminophenyl)-glycylamido]-3-carbomethoxymethyl-3-cephem-4-carbonsäure als hellbeiges Pulver;

Rf-Wert  $\sim$  0,35 (an Silicagel, mit n-Butanol-Pyridin - Eisessig-Wasser / 40:24:6:30);

UV-Spektrum (in 0.1 N - HCl) :  $\lambda_{\max}$  = 261 nm;

IR-Spektrum (in Nujol) : 1.9, 2.94; 3.12; 5.62; 5.71; 5.86; 6.17; 6.60  $\mu$ .

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden: 300 mg 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäurediphenylmethylester, das nach Beispiel 15 erhalten werden kann, wird in 3 ml Ameisensäure 1,5 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend im Vakuum eingedampft und der ölige Rückstand mit je 5 ml Aether, Acetonitril und Acetonitril-Wasser digeriert. Man erhält 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure als hellbeiges Pulver;

Rf-Wert  $\sim$  0,21 (an Silicagel; mit n-Butanol, Pyridin, Essig, Wasser - 40:24:6:30);

UV-Spektrum (in 0.1n - HCl) :  $\lambda_{\max}$  = 258 nm.

Eine Suspension von 0,27 g (1.0 mMol) 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure in 5 ml absolutem Tetrahydrofuran wird mit 0,36 ml wässrigem Bis-(trimethylsilyl)-acetamid 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt, auf -10° gekühlt und mit dem aus 379 mg (1.1 mMol) D(-)- $\alpha$ -(tert.-Butoxycarbonylamino)- $\alpha$ -(3-mesylaminophenyl)-essigsäure, 0,15 ml Chlorameisensäureisobutylester und 0.12 ml N-Methylmorpholin in 5 ml Tetrahydrofuran bei -15° (1 Std.) hergestellten gemischten Anhydrid versetzt. Man lässt 30 Min. bei ca. -10° und 1 Std. bei 0° reagieren, rührt mit 30 ml 1/3 M - Phosphatpuffer vom pH 7 aus, entfernt das organische Lösungsmittel durch Einengen im Vakuum, extrahiert die wässrige Phase mit Aethylacetat, stellt diese anschliessend mit 85%-iger H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> auf pH 2 ein, extrahiert zweimal mit Aethylacetat, schüttelt die Aethylacetat-Extrakte mit gesättigter Kochsalzlösung aus, trocknet über Natriumsulfat, und dampft ein, wobei sich ein amorpher Rückstand der rohen 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(3-methylsulfonylaminophenyl)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-acetamido]-3-cephem-4-carbonsäure ergibt;

Rf-Wert  $\sim$  0,64; an Silicagel; mit n-Butanol-Pyridin-Essigsäure-Wasser / 40:24:6:30).

Diese Säure wird ohne weitere Reinigung verarbeitet.

Beispiel 10

2,50 g (3,42 mmol) 3-(N-Phenylcarbamoylmethyl)-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)]-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 25 ml Methylenchlorid werden mit 1,84 ml Anisol und 10,5 ml (40 Äquivalenten) Trifluoressigsäure 30 Minuten bei 0° gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Digerieren des Rückstandes mit Äther und Filtrieren des Niederschlags ergibt das 3-(N-Phenylcarbamoylmethyl)-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-Trifluoracetat. Dieses wird in 10 ml Wasser suspendiert und durch Zugabe einer 10-prozentigen methanolischen Triäthylamin-Lösung auf pH 4,7 eingestellt. Man lässt 5 Stunden bei 0° stehen, filtriert den feinen Niederschlag ab, wäscht nochmals mit Aceton und Äther nach und trocknet im Hochvakuum. Die erhaltene 3-(N-Phenylcarbamoylmethyl)-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure schmilzt bei 179-181° (unter Zersetzung); Rf 0,50 (an Silikagel; mit n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser 40:24:6:30); UV-Spektrum (in 0,1 N-HCl):  $\lambda_{\text{max}}$  = 245 nm; IR-Spektrum (in Nujol): Banden u.a. bei 2,88; 3,06; 5,66; 5,93; 6,25; 6,45  $\mu$ .

Das Ausgangsmaterial kann wie folgt erhalten werden:

3,29 g (5 mMol) 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 25 ml Tetrahydrofuran werden mit 1,03 g Dicyclohexylcarbodiimid 30 Minuten bei 0° gerührt; mit einer Lösung von 0,46 ml ( $\sim$ 5mMol) Anilin in 5 ml Tetrahydrofuran versetzt und 1,5 Stunden bei 0° sowie 1 Stunde bei Raumtemperatur weitergerührt, vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Aethylacetat, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat- und Kochsalz-Lösung aufgearbeitet. Das Rohprodukt wird aus Methylenchlorid-Aethylacetat-Hexan umkristallisiert, wobei der 3-(N-Phenylcarbamoylmethyl)-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester vom Schmelzpunkt 134-136° erhalten wird; Rf 0,55 (an Silikagel; mit Toluol-Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH):  $\lambda_{\text{max}}$  = 242 nm; IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei 2,93; 5,58; 5,85 (Schulter); 5,90; 6,24; 6,68  $\mu$ .

#### Beispiel 11

2,30 g (3,05 mMol) 3-[N-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5)-carbamoylmethyl]-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester

in 21,5 ml Methylenchlorid werden mit 1,65 ml Anisol und 9,45 ml Trifluoressigsäure 30 Minuten bei 0° gerührt, mit kaltem Toluol (100 ml) versetzt, eingedampft, der Eindampfrückstand mit Aether zu einem Pulver verrieben, abfiltriert und getrocknet, wobei das 3-[N-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5) - carbamoylmethyl]-7β-(D(-)-α-phenylglycylamino)-3-cephem-4-carbonsäure-Trifluoracetat anfällt, das in 10 ml Wasser suspendiert und durch Zugabe einer 10%-igen Lösung von Triäthylamin in Methanol auf pH 4,6 eingestellt wird. Nach Zugabe von Aether und 2 Stunden Rühren im Eisbad wird der ausgefallene Niederschlag abfiltriert und mehrmals mit Aethylacetat-Aceton (2:1) und Aether gewaschen und getrocknet, wobei die 3-[N-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5) - carbamoylmethyl]-7β-(D(-)-α-phenylglycylamino)-3-cephem-4-carbonsäure als hellgelbliches Pulver vom Schmelzpunkt 185-190° (unter Zersetzung) anfällt; Rf 0,32 (an Silikagel; mit n-Butanol: Essigsäure:Wasser 67:10:23); UV-Spektrum (in 0,1 N-HCl):  $\lambda_{\text{max}} = 257 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3,10; 5,63; 5,90; 6,23; 6,44  $\mu$ .

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

3,29 g (5 mMol) 3-Carboxymethyl-7β-[D(-)-α-(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 40 ml Tetrahydrofuran werden mit 1,03 g Dicyclohexylcarbodiimid 30 Minuten bei -5° gerührt,

anschliessend mit einer Suspension von 600 mg 2-Amino-5-methyl-1,3,4-thiadiazol in 20 ml Tetrahydrofuran versetzt und 1 Stunde bei 0° und weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt. Vom ausgefallenen Harnstoff wird abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingeeengt und der Rückstand mit Aethylacetat, Wasser, Natriumbicarbonat-Lösung (gesättigt) und Kochsalzlösung (gesättigt) aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an 120 g Silicagel und Elution mit Toluol-Aethylacetat (1:1) liefert den 3-[N-(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5) - carbamoylmethyl]-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der aus Aethylacetat-Aether-Hexan kristallisiert wird; Smp. 157-160°; Rf 0,35 (an Silikagel; mit Chloroform-Methanol 95:5); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max}$  = 258 nm; IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 3,04; 5,59; 5,78; 5,89; 6,00; 6,40 (Schulter); 6,54  $\mu$ .

Beispiel 12

1,72 g (3 mMol) 3-(Methoxycarbonylmethyl)-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 21 ml Methylenchlorid werden mit 1,62 ml Anisol (5 Äquivalente) und 9,3 ml Trifluoressigsäure (40 Äquivalente) 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt und am Rotationsverdampfer eingedampft. Der Rückstand wird mit Äther digeriert, der gebildete Niederschlag abfiltriert, mit Äther gewaschen und getrocknet. Man erhält ein Rohprodukt, das an 10 g Silikagel, das zwar durch Zugabe von 5% Wasser desaktiviert worden war, chromatographiert wird. Elution mit Methylenchlorid und 20-30% Äthylacetat liefert dünnschichtchromatographisch einheitliche, amorphe 3-(Methoxycarbonylmethyl)-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure; Rf 0,38 (an Silikagel; mit n-Butanol; Essigsäure: Wasser 67:10:23); UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  = 262; 267; 274; IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei 2,94; 5,58; 5,74; 5,88; 6,11; 6,24; 6,59; 6,69  $\mu$ .

Das Ausgangsmaterial wird auf folgendem Wege erhalten:

15,5 g (30 mMol) 3-Hydroxy-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 300 ml Toluol werden mit 12,0 g (1,2 Äquivalenten) Carbomethoxy-



methylen-triphenylphosphoran 16 Stunden bei 50° gerührt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels am Rotationsverdampfer wird der ölige Rückstand an 600 g Silikagel chromatographiert und mit Toluol und steigenden Anteilen Aethylacetat (20-30%) der 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester im Gemisch mit der Isomeren 3-Methoxycarbonylmethylen-Verbindung erhalten; Rf 0,5 (an Silikagel; mit Toluol-Aethylacetat 1:1); IR-Spektrum (in Methylenchlorid) Banden bei 2,94; 6,62; 5,75; 5,83; 6,24; 6,60  $\mu$ .

15,5 g (26,2 mmol) des vorstehenden Gemisches werden in 325 ml Methylenchlorid mit 5,85 g (1,1 Äquivalenten) 85%-iger m-Chlorperbenzoesäure 1 Stunde im Eisbad gerührt, das Reaktionsgemisch anschliessend mit 200 ml Methylenchlorid verdünnt und nacheinander mit Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat- und gesättigter Kochsalz-Lösung ausgeschüttelt, die organische Phase über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das zurückbleibende Rohprodukt wird aus Methylenchlorid-Aethylacetat umkristallisiert und ergibt das 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino - 3-cephem-4-carbonsäure-1-oxid vom Schmelzpunkt 195-197° (unter Zersetzung). Aus den Mutterlaugen erhält man noch ein Zweitkristallisat; Rf  $\sim$  0,15 (an Sili-

kagel; mit Toluol-Aethylacetat 1:1): UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 268 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei u.a. 2,96; 5,54; 5,75; 5,89; 6,10; 6,24; 6,58; 6,68  $\mu$ .

15,1 g (25,7 mMol) des vorstehenden Sulfoxids in 105 ml Dimethylformamid werden mit 4,6 ml (51,4 mMol) Phosphortrichlorid 15 Minuten bei ca.  $-15^{\circ}$  gerührt, das Reaktionsgemisch auf Eis gegossen und mit Aethylacetat, Wasser, gesättigter Natriumbicarbonat- und gesättigter Kochsalz-Lösung aufgearbeitet. Man erhält ein Rohprodukt, das an 500 g Silikagel chromatographiert und mit Toluol und 15-20% Aethylacetat eluiert, dünnschichtchromatographisch einheitlichen 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als hellgelben Schaum ergibt; Rf 0,55 (an Silikagel, mit Toluol-Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\max} = 263; 269; 275$  (Schulter); IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden u.a. 2,91; 5,57; 5,73; 5,86; 6,10; 6,22; 6,57; 6,66  $\mu$ .

Beispiel 13

2,70 g (3,90 mMol) 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -  
[- $\alpha$ -(5-tert.-butyloxycarbonylaminomethyl-2-thienyl)-acetylamino]-  
3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 27 ml Methylen-  
chlorid werden mit 2,5 ml Anisol und 12,1 ml Trifluoressig-  
säure 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol  
versetzt, eingedampft, der Rückstand mit Aether digeriert und  
der entstandene Niederschlag des 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -  
[- $\alpha$ -(5-aminomethyl-2-thienyl)-acetylamino]-3-cephem-4-carbon-  
säure-Tetrafluoracetats filtriert. Dieses, in 10 ml Wasser auf-  
genommen, klar filtriert, das Filtrat durch Zugabe einer  
10%-igen Lösung von Triäthylamin in Methanol auf pH 4,6 ein-  
gestellt, 1 Stunde im Eisbad stehen gelassen, die ausgefalle-  
ne Substanz abfiltriert, mit Aceton und Aether nachgewa-  
schen und im Hochvakuum getrocknet, ergibt die 3-Methoxy-  
carbonylmethyl-7 $\beta$ -[- $\alpha$ -(5-aminomethyl-2-thienyl-acetylamino)-  
3-cephem-4-carbonsäure als mikrokristallines zwitterionisches  
Pulver vom Schmelzpunkt 190-192° (unter Zersetzung). Rf 0,12  
(an Silikagel; mit n-Butanol: Essigsäure:Wasser 67:10:23);  
UV-Spektrum (in 0,1 N-HCl):  $\lambda_{\max}$  = 243 (14600); 270 (Schulter ;  
5700); IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,85; 3,04; 5,68;  
5,76 (Schulter); 6,00; 6,15; 6,50  $\mu$ .

Das Ausgangsmaterial wird wie folgt erhalten:

438 mg (1 mMol) 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 10 ml Methylenchlorid werden mit 271 mg 5-(N-tert.-Butyloxycarbonylaminomethyl)-2-thienylessigsäure und 206 mg Dicyclohexylcarbodiimid 5 1/2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, vom ausgefallenen Niederschlag abfiltriert, das Filtrat eiedampft und der Rückstand durch präparative Dünnschichtchromatographie an Silikagel mit Toluol-Aethylacetat (1:1) gereinigt. Man erhält den 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[- $\alpha$ -(5-tert.-butyloxycarbonylaminomethyl-2-thienyl - acetylamino)]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, der aus Aethylacetat-Aether-Hexan umkristallisiert wird. Schmelzpunkt 128-129°; Rf 0,46 (an Silikagel mit Toluol-Aethylester 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol): Schulter bei 270 nm,  $\lambda_{\text{max}}$  242 nm; IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei 2,92; 5,58; 5,75 (Schulter); 5,83; 5,90 (Schulter); 6,65  $\mu$ .

Beispiel 14

1,65 g (2,88 mMol) 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester werden in 20 ml Methylenchlorid mit 0,77 ml Anisol (3 Äquivalenten) und 4,4 ml (20 Äquivalenten) Trifluoressigsäure 30 Minuten im Eisbad gerührt, mit 100 ml kaltem Toluol versetzt, am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit Äther digeriert, wobei sich ein bräunliches Pulver ergibt, das das Rohprodukt enthält, welches zur Reinigung aus Aceton-Äther-Hexan umgefällt wird. Man erhält dünnschichtchromatographisch einheitliche 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure als farbloses mikrokristallines Pulver; Rf 0,31 (an Silikagel; mit n-Butanol:Essigsäure:Wasser 67:10:23); UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max}$  257 nm; IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,90; 3,00; 5,62; 5,77; 5,92; 5,95 (Schulter); 6,08; 6,57  $\mu$ .

Das Ausgangsprodukt wird wie folgt erhalten:

Eine auf -17° gekühlte Lösung von 3,10 g (5,42 mMol) 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 110 ml Methylenchlorid wird mit 4,4 ml Pyridin und 44 ml einer 8%-igen Suspension

von Phosphorpentachlorid in Methylenchlorid versetzt und anschliessend während 3 Stunden im Eisbad gerührt. Nach Abkühlen auf  $-30^{\circ}$  werden 27 ml absolutes Methanol zugegeben und das Reaktionsgemisch 1 Stunde bei  $-10^{\circ}$ , 1 Stunde bei  $0^{\circ}$  und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Durch Zugabe einer 0,5 M Lösung von Kalium-dihydrogenphosphat wird auf pH 2,5 eingestellt, das Gemisch 0,5 Stunden weitergerührt, zur Aufarbeitung die organische Phase abgetrennt, die wässrige Phase zweimal mit 50 ml Methylenchlorid nachextrahiert, die vereinigten Methylenchlorid-Phasen mit einer gesättigten Kochsalzlösung ausgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Chromatographie des Rohproduktes an 100 g Silikagel und Elution mit Toluol und 20-30% Äthylacetat liefert dünn-schichtchromatographisch einheitlichen, amorphen 3-Methoxycarbonylmethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester, welcher in Form des kristallinen Toluolsulfonats charakterisiert wird, Schmelzpunkt  $157-158^{\circ}$  (Zersetzung);  $R_f$  0,45 (an Silikagel mit Äthylacetat); UV-Spektrum (in Äthanol):  $\lambda_{\max} = 257 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Nujol): Banden bei 2,87, 5,57; 5,72; 5,79; 6,12  $\mu$ .

438 mg (1 mMol) des vorstehenden Produkts in 10 ml Methylenchlorid werden mit 356 mg ( $\sim 2$  mMol) D-(-) Mandelsäure-O-carboxyanhydrid 1 Stunde bei Raumtemperatur reagieren gelas-

sen und eingedampft. Präparative Dünnschichtchromatographie des Rückstandes (an Silikagel; mit Toluol-Aethylacetat (1:1); Sichtbarmachung mit UV-Licht von 254 nm) ergibt den dünn-schichtchromatographisch einheitlichen, amorphen 3-Methoxy-carbonylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester; Rf 0,35 (an Silikagel; mit Toluol-Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\text{max}}$  = 268 nm; IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden bei u.a. 2,91; 2,94; 5,59; 5,73; 5,85; 6,24; 6,60  $\mu$ .

#### Beispiel 15

1,85 g 3-[-N-(5 - tert.-Butyloxycarbonylamino - 5 - tert.-butyloxycarbonyl- pentyl)- carbamoylmethyl]-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -(tert.-butyloxycarbonylamino)- $\alpha$ -phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester werden mit 0,50 ml Anisol und 6,5 ml Trifluoressigsäure versetzt, durch Zugabe von ca. 5 ml Methylenchlorid in Lösung gebracht, 4,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, das Gemisch nach Zusatz von 150 ml Toluol eingedampft und der Rückstand mit Aether zu einem feinen Niederschlag verrieben, welcher filtriert und getrocknet wird. Das so erhaltene Rohprodukt wird in wenig Wasser gelöst, durch Aufziehen auf eine Säule mit 200 ml eines nicht-ionischen Absorptionsmittels (z.B. Amberlite<sup>®</sup>-XAD-2), Abtrennen von wasserlöslichen Salzen, wie Trifluoracetaten,

durch Waschen mit Wasser und anschliessendes Eluieren mit Wasser/Isopropanol (85:15)

gereinigt, die nach Dünnschichtchromatographie des Produkts erhaltenen Fraktionen zusammengekommen, im Vakuum eingeeengt und anschliessend lyophilisiert. Man erhält den 3-[N-(5-Amino-5-carboxypentyl)-carbamoylmethyl]-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als farbloses Lyophilisat vom Rf 0,23 (an Silikagel; mit n-Butanol:Pyridin:Essigsäure:Wasser 40:24:6:30); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\text{max}} = 266 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Nujol): Banden u.a. bei 2,95; 3,12; 5,64; 5,88 (Schulter); 6,13; 6,36  $\mu$ .

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt erhalten werden:

Eine Lösung von 3,28 g ( $\sim 5 \text{ mmol}$ ) 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-Butyloxycarbonylamino- $\alpha$ -phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester in 25 ml Tetrahydrofuran wird mit 1,03 g Dicyclohexylcarbodiimid 30 Minuten bei  $-5^\circ$  gerührt, mit einer Lösung von N $^\alpha$ -(tert.-Butyloxycarbonyl)-lysin-tert.-butylester in 10 ml Tetrahydrofuran versetzt und 1,5 Stunden bei ca.  $-5^\circ$  sowie 1 Stunde im Eisbad und 2 Stunden bei Raumtemperatur weitergerührt, der ausgefallene Harnstoff abfiltriert, das Filtrat am Rotationsverdampfer eingedampft und der Rückstand mit



Aethylacetat, Wasser, Natriumbicarbonatlösung und Kochsalzlösung aufgearbeitet. Chromatographie des Rohproduktes an 140 g Silikagel und Elution mit Toluol-Aethylacetat (3:1) liefert den 3-[N-(5-tert.-Butyloxycarbonylamino-5-tert.-butyloxycarbonyl-pentyl)-carbamoylmethyl]-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino- $\alpha$ -phenylacetylaminol-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester als amorphen Schaum, der aus Aethylacetat/Aether/Hexan umgefällt wird; Rf 0,40 (an Silikagel; mit Toluol-Aethylacetat 1:1); UV-Spektrum (in Aethanol):  $\lambda_{\text{max}} = 268 \text{ nm}$ ; IR-Spektrum (in Methylenchlorid): Banden u.a. bei 2,94; 5,63; 5,74; 5,85; 5,88 (Schulter); 6,24; 6,65  $\mu$ .

Beispiel 16

Trockenampullen oder Vials, enthaltend 0,5 g des inneren Salzes der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure werden wie folgt hergestellt:

Zusammensetzung (für 1 Ampulle oder Vial)

Inneres Salz der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure	0,5 g
Mannit	0,05 g

Eine sterile wässrige Lösung des inneren Salzes der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure und des Mannits wird unter aseptischen Bedingungen in 5 ml.-Ampullen oder 5 ml.-Vials der Gefriertrocknung unterworfen und die Ampullen bzw. Vials verschlossen und geprüft.

Beispiel 17

Kapseln, enthaltend 0,25 g des inneren Salzes der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure, werden wie folgt hergestellt:

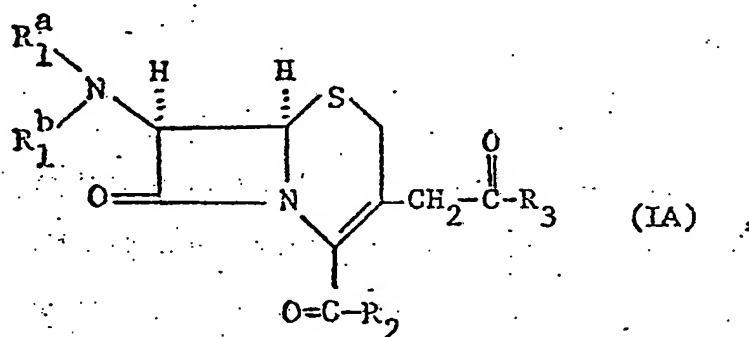
Zusammensetzung (für 1000 Kapseln):

Inneres Salz der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure	250.000 g
Maisstärke	50.000 g
Polyvinylpyrrolidon	15.000 g
Magnesiumstearat	5.000 g
Aethanol	q.s.

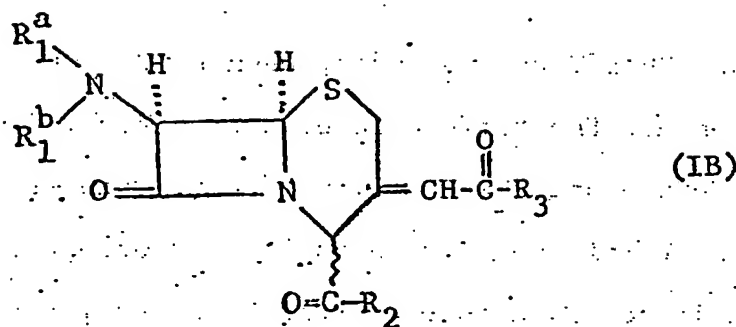
Das innere Salz der 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure und die Maisstärke werden vermischt und mit einer Lösung des Polyvinylpyrrolidons in 50 g Aethanol befeuchtet. Die feuchte Masse wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 3 mm gedrückt und bei 45° getrocknet. Das trockene Granulat wird durch ein Sieb mit einer Maschenweite von 1 mm getrieben und mit 5 g Magnesiumstearat vermischt. Die Mischung wird in Portionen von 0,325 g in Steckkapseln abgefüllt.

Patentansprüche

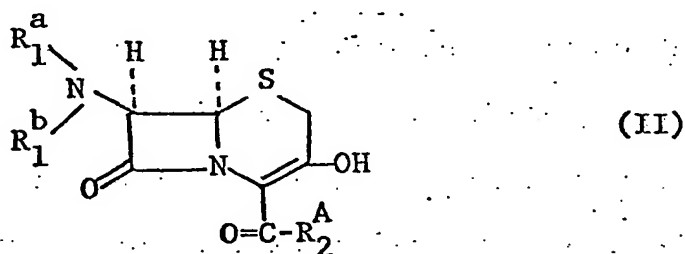
1. Verfahren zur Herstellung von 7 $\beta$ -Amino-3-cephem-3-carboxylmethyl-4-carbonsäureverbindungen der Formel



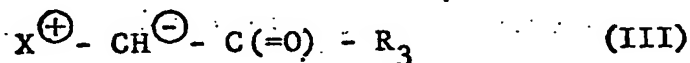
worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  darstellt, und  $R_1^b$  für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen,  $R_2$  für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest  $R_2^A$  steht, und  $R_3$  für Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl, gegebenenfalls substituiertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino steht, entsprechenden 7 $\beta$ -Amino-3-carboxylmethylen-cepham-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben gegebenen Bedeutungen haben, 1-Oxide und Salze von solchen Verbindungen, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin  $R_1^a$ ,  $R_1^b$  und  $R_2^A$  die unter Formel I genannten Bedeutungen haben, oder ein 1-Oxid davon, mit einem Ylid der Formel III



worin  $R_3$  die unter Formel I genannte Bedeutung hat und  $X^{\oplus}$  eine dreifach substituierte Phosphoniumgruppe oder eine zweifach veresterte Phosphonogruppe zusammen mit einem Kation bedeutet, umgesetzt, und wenn erwünscht oder notwendig in einer erhaltenen Verbindung der Formel IA oder IB die geschützte Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  in die freie oder in eine andere geschützte

Carboxylgruppe überführt, und/oder, wenn erwünscht, innerhalb der Definition der Endstoffe eine erhaltene Verbindung in eine andere Verbindung überführt, und/oder, wenn erwünscht, eine erhaltene Verbindung mit salzbildender Gruppe in ein Salz oder ein erhaltenes Salz in die freie Verbindung oder in ein anderes Salz überführt, und/oder, wenn erwünscht, ein erhaltenes Gemisch von isomeren Verbindungen in die einzelnen Isomeren auftrennt.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe der Formel II verwendet, worin  $R_1^a$  eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  darstellt, welche für eine Acylgruppe Ac steht, worin gegebenenfalls vorhandene freie funktionelle Gruppen geschützt sein können,  $R_1^b$  Wasserstoff bedeutet, und  $R_2^A$  eine mit der  $-C(=O)-$ Gruppierung eine veresterte Carboxylgruppe bildende verätherte Hydroxygruppe darstellt, wobei gegebenenfalls vorhandene funktionelle Gruppen in einer veresterten Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  geschützt sein können.

3. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2^A$  zusammen mit der Carbonylgruppierung eine reduktiv, solvolytisch oder hydrolytisch leicht spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet.

4. Verfahren nach Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2^A$  zusammen mit der Carbonylgruppierung eine unter physiologischen Bedingungen spaltbare veresterte Carboxylgruppe bildet.

5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsmaterial der Formel III benutzt, worin  $X^{\oplus}$  eine Triaryl-, wie Triphenyl-, eine Triniederalkyl-, wie Tributylphosphoniumgruppe ist.

6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsmaterial der Formel III benutzt, worin  $X^{\oplus}$  eine Diniederalkyl-, wie Diäthylphosphonogruppe ist und das Kation von einem Alkalimetall, Kalium, Natrium oder Lithium, abgeleitet ist.

7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1, 5 oder 6, dadurch gekennzeichnet, dass man ein Ausgangsmaterial der Formel III benutzt, worin  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl, eine durch einen organischen Rest verätherte Hydroxygruppe oder eine gegebenenfalls substituierte Aminogruppe darstellt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-7, dadurch gekennzeichnet, dass man die Umsetzung in einem inerten Lösungsmittel bei Temperaturen von etwa 50° bis 150° C durchführt.

2637176

9. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-8, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung, worin  $R_1^a$  oder  $R_1^b$  eine Acylgruppe bedeutet, eine geeignete Acylgruppe, z.B. durch Behandeln mit einem Imidhalogenidbildenden Mittel, Umsetzen des entstandenen Imidhalogenids mit einem Alkohol und Spalten des gebildeten Iminoäthers, abspaltet und durch Wasserstoff ersetzt.

10. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-9, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung eine freie Aminogruppe schützt, z.B. acyliert.

11. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-10, dadurch gekennzeichnet, dass im erfindungsgemässen Verfahren oder in den gegebenenfalls durchzuführenden Zusatzmassnahmen an der Reaktion nicht teilnehmende freie funktionelle Gruppen in den Ausgangsstoffen oder in den verfahrensgemäss erhältlichen Verbindungen vorübergehend geschützt sind und jeweils nach erfolgter Reaktion, wenn erwünscht, freigesetzt werden.

12. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-11, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung eine geschützte Carboxylgruppe der Formel  $-C(=O)-R_2^A$  und/oder



$-C(=O)-R_3$  durch alkalische oder saure Hydrolyse, Alkoholyse, Acidolyse, oder durch Behandeln mit einem Reduktionsmittel oder durch Bestrahlen in eine freie Carboxylgruppe überführt.

13. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man in einer erhaltenen Verbindung eine freie Carboxylgruppe  $-C(=O)-R_3$  in eine Estergruppe oder in eine gegebenenfalls substituierte Carbamoylgruppe überführt.

14. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-12, dadurch gekennzeichnet, dass man eine erhaltene Verbindung der Formel IB oder ein erhaltenes Gemisch bestehend aus einer Verbindung der Formel IB und einer Verbindung der Formel IA in ein 1-Oxid einer Verbindung der Formel IA umwandelt und ein erhaltenes 1-Oxid einer Verbindung der Formel IA zu einer Verbindung der Formel IA reduziert.

15. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-14, dadurch gekennzeichnet, dass man als Zwischenprodukte anfallende Verbindungen als Ausgangsstoffe verwendet und die restlichen Verfahrensschritte mit diesen durchgeführt, oder das Verfahren auf irgendeiner Stufe abbricht.

2637176

16. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-15, dadurch gekennzeichnet, dass man Ausgangsstoffe in Form von Derivaten verwendet oder während der Reaktion bildet.

17. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-16, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Carbonylmethyl-3-cephemverbindungen der Formel IA gemäss Anspruch 1, ferner die entsprechenden 3-Carbonylmethylen-cephemverbindungen der Formel IB gemäss Anspruch 1, sowie 1-Oxide davon oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen herstellt, worin  $R_1^a$  für Wasserstoff oder einen Acylrest der Formel  $R_a-C(R_b)(R_c)-C(=O)-$  (A), steht, worin  $R_a$  gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Thienyl, wie 2- oder 3-Thienyl, Furyl, wie 2-Furyl, Cyclohexadienyl, wie 1,4-Cyclohexadienyl, oder Cyclohexenyl, wie 1-Cyclohexenyl,  $R_b$  Wasserstoff und  $R_c$  Wasserstoff, gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, gegebenenfalls geschütztes Amino oder gegebenenfalls geschütztes Sulfo darstellt, oder worin  $R_a$  Cyan, gegebenenfalls substituiertes Phenyloxy, Pyridylthio, wie 4-Pyridylthio, oder Tetrazolyl, wie 1-Tetrazolyl, und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, Thienyl, wie 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl, darstellt und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen Niederalkoxyimino, Cycloalkoxyimino oder Phenylniederalkoxyimino in syn-Konfiguration bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält,

709809/1162

$R_1^b$  für Wasserstoff steht,  $R_2$  für Hydroxy,  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder das leicht in dieses überführbare 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, ferner Phenacyloxy, 1-Phenylniederalkoxy mit 1-3, gegebenenfalls durch Niederalkoxy oder Nitro substituierten Phenylresten, z.B. 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy oder Trityloxy, Niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy,  $\alpha$ -Aminoniederalkanoyloxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, 2-Phthalidyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht und  $R_3$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, Hydroxy, veräthertes Hydroxy, insbesondere Niederalkoxy, wie Methoxy oder Isobutoxy, oder wie unter der verätherten Hydroxygruppe  $R_2^A$  definiert, Amino, Niederalkylamino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylenamino, Phenylamino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkylpiperazin-1-ylamino, durch Amino und/oder Carboxy substituiertes Niederalkylamino, wie 5-Amino-5-carboxypentylamino oder gegebenenfalls insbesondere durch Nieder-

alkyl substituiertes Heterocyclylamino, worin der Heterocyclylrest vorzugsweise 5-6 Ringglieder und als Heteroatome Stickstoff, gegebenenfalls auch in N-oxidierter Form, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wie beispielsweise gegebenenfalls 1-oxidiertes Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, 2-Methylthiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl oder N-Methyltetrazolyl steht.

18. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-17, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Carbonylmethyl-3-cephemverbindungen der Formel IA gemäss Anspruch 1, sowie 3-Carbonylmethylen-cephamverbindungen der Formel IB gemäss Anspruch 1, sowie die 1-Oxide davon oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen herstellt, worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Acylgruppe der Formel (A) darstellt, worin  $R_a$  Phenyl, Hydroxyphenyl, z.B. 3- oder 4-Hydroxyphenyl, 3-Niederalkylsulfonylaminophenyl, z.B. 3-Methylsulfonylaminophenyl, Aminomethylphenyl, wobei in solchen Resten Hydroxy und/oder Amino durch Acylreste, wie gegebenenfalls halogenierte Niederalkoxycarbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, geschützt sein können, sowie Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, Aminomethylthienyl, z.B. 5-Aminomethyl-2-thienyl, Furyl, z.B. 2-Furyl, Aminomethylfuryl, z.B. 5-Aminomethyl-2-furyl, 1,4-Cyclohexadienyl, Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, z.B. 2-Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, 1-Cyclohexenyl oder Aminomethyl-1-cyclohexenyl, z.B. 2-Aminomethyl-1-

2637176

cyclohexenyl bedeutet,  $R_b$  für Wasserstoff und  $R_c$  für Wasserstoff, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B.  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino oder 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethoxycarbonylamino, oder für Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Acyloxy, z.B.  $\beta$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxycarbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy, oder für Sulfo steht, oder worin  $R_a$  Cyan, 1-Tetrazolyl, Phenyloxy oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, 2-Thienyl oder 2-Furyl darstellen und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoxyimino, wie syn-Methoxyimino, bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält,  $R_1^b$  Wasserstoff bedeutet,  $R_2$  in erster Linie für Hydroxy, ferner für  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder 2-Bromäthoxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, oder p-Nitrobenzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht, und  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie

709809/1162

Methyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, wie Methoxy, Aethoxy, Isobutoxy oder tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, gegebenenfalls durch Methoxy und/oder Nitro substituiertes Benzyloxy, Amino, Niederalkylamino, wie Methylamino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylenamino, Phenylamino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, wie Methoxylamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkylpiperazin-1-ylamino, Aminocarboxyniederalkylamino, 2-Methyl-5-thiadiazolylamino oder N-Methyl-5-tetrazolylamino bedeutet.

19. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-18, dadurch gekennzeichnet, dass man  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -R<sub>a</sub>-acetylamino)-3-R<sub>3</sub>-carbonylmethyl-3-cephem-4-carbonsäuren, worin R<sub>a</sub> für Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3-Methylsulfonylaminophenyl, 2-Thienyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl steht, und R<sub>3</sub> Methyl, Methoxy, Phenyl, Amino, Dimethylamino, Phenylamino, Pyrrolidino, Morpholino, Hydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Methylpiperazin-1-ylamino, Aminocarboxypentylamino oder 2-Methyl-5-thiadiazolylamino darstellt, und die pharmakologisch annehmbaren Salze davon, herstellt.

20. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D- $\alpha$ -(3-methylsulfonylamino-phenyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

21. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

22. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man den 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-Cyclohexadienyl-glycylamino)-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

23. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-p-Nitrocarbobenzyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

24. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man den 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-

diphenylmethylester herstellt.

25. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

26. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-N,N-Diäthylcarbamoylmethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

27. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Acetonyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

28. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man den 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester oder Salze davon herstellt.

29. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carboisobutyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.



30. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

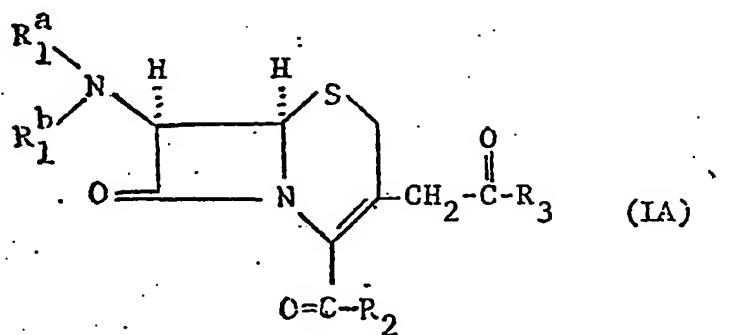
31. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Anilinocarbonylmethyl-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

32. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5-amino)-carbonylmethyl]-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

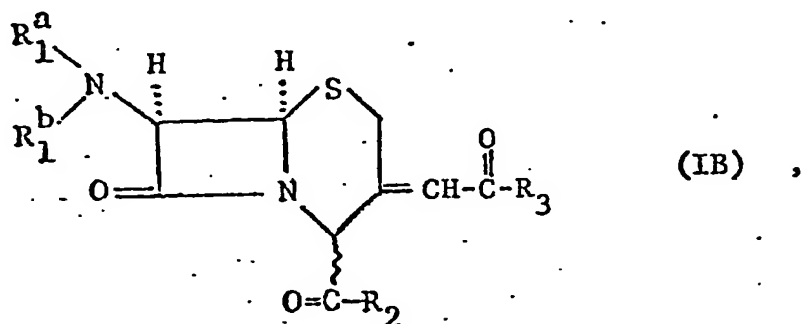
33. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -(Phenoxy-acetylamino)-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

34. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[ $\alpha$ -5-(aminomethyl-2-thienyl)-acetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.

35. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -Hydroxy- $\alpha$ -phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.
36. Verfahren nach einem der Ansprüche 1-19, dadurch gekennzeichnet, dass man die 3-(5-Amino-5-carboxypentylaminocarbonylmethyl)-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon herstellt.
37. Die in den Beispielen 1-9 beschriebenen Verfahren zur Herstellung der im Anspruch 1 beschriebenen Verbindungen.
38. Die in den Beispielen 10-15 beschriebenen Verfahren zur Herstellung der im Anspruch 1 beschriebenen Verbindungen.
39. 7 $\beta$ -Amino-3-cephem-3-carbonylmethyl-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Aminoschutzgruppe  $R_1^A$  darstellt, und  $R_1^b$  für Wasserstoff oder eine Acylgruppe Ac steht, oder  $R_1^a$  und  $R_1^b$  zusammen eine bivalente Aminoschutzgruppe darstellen,  $R_2$  für Hydroxy oder einen, zusammen mit der Carbonylgruppierung  $-C(=O)-$  eine geschützte Carboxylgruppe bildenden Rest  $R_2^A$  steht, und  $R_3$  für Wasserstoff, einen gegebenenfalls substituierten Kohlenwasserstoffrest, gegebenenfalls substituiertes Heterocyclyl, gegebenenfalls substituiertes Hydroxy oder gegebenenfalls substituiertes Amino steht, und entsprechende 7 $\beta$ -Amino-3-carbonylmethylen-cephem-4-carbonsäureverbindungen der Formel



worin  $R_1^a$ ,  $R_1^b$ ,  $R_2$  und  $R_3$  die oben gegebenen Bedeutungen haben, 1-Oxide und Salze von solchen Verbindungen.

40. 3-Carbonylmethyl-3-cephemverbindungen der Formel IA gemäss Anspruch 1, ferner die entsprechenden 3-Carbonylmethylen-cephemverbindungen der Formel IB gemäss Anspruch 1, sowie 1-Oxide davon oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbil-

denden Gruppen, worin  $R_1^a$  für Wasserstoff oder einen Acylrest der Formel  $R_a-C(R_b)(R_c)-C(=O)-$  (A), steht, worin  $R_a$  gegebenenfalls substituiertes Phenyl, Thienyl, wie 2- oder 3-Thienyl, Furyl, wie 2-Furyl, Cyclohexadienyl, wie 1,4-Cyclohexadienyl, oder Cyclohexenyl, wie 1-Cyclohexenyl,  $R_b$  Wasserstoff und  $R_c$  Wasserstoff, gegebenenfalls geschütztes Hydroxy, gegebenenfalls geschütztes Amino oder gegebenenfalls geschütztes Sulfo darstellt, oder worin  $R_a$  Cyan, gegebenenfalls substituiertes Phenyloxy, Pyridylthio, wie 4-Pyridylthio, oder Tetrazolyl, wie 1-Tetrazolyl, und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, Thienyl, wie 2-Thienyl, oder Furyl, wie 2-Furyl, darstellt und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen Niederalkoxyimino, Cycloalkoxyimino oder Phenylniederalkoxyimino in syn-Konfiguration bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält.

$R_1^b$  für Wasserstoff steht,  $R_2$  für Hydroxy,  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, oder 2-Halogen-niederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder das leicht in dieses überführbare 2-Chloräthoxy oder 2-Bromäthoxy, ferner Phenacyloxy, 1-Phenylniederalkoxy mit 1-3, gegebenenfalls durch Niederalkoxy oder Nitro substituierten Phenylresten, z.B. 4-Methoxybenzyloxy, 4-Nitrobenzyloxy, Diphenylmethoxy, 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy oder Trityloxy, Niederalkanoyloxymethoxy, z.B. Acetyloxymethoxy oder Pivaloyloxymethoxy,  $\alpha$ -Aminoniederalkanoyl-

oxymethoxy, z.B. Glycyloxymethoxy, 2-Phthalidyloxy, ferner Tri-niederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht und  $R_3$  für Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenyl, gegebenenfalls durch Niederalkyl, Niederalkoxy oder Halogen substituiertes Phenylniederalkyl, Hydroxy, veräthertes Hydroxy, insbesondere Niederalkoxy, wie Methoxy oder Isobutoxy, oder wie unter der verätherten Hydroxygruppe  $R_2^A$  definiert, Amino, Niederalkyl-amino, Diniederalkylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylen-amino, Phenylamino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkylpiperazin-1-ylamino, durch Amino und/oder Carboxy substituiertes Niederalkylamino, wie 5-Amino-5-carboxypentylamino oder gegebenenfalls insbesondere durch Niederalkyl substituiertes Heterocyclylamino, worin der Heterocyclylrest vorzugsweise 5-6 Ringglieder und als Heteroatome Stickstoff, gegebenenfalls auch in N-oxidierten Form, Sauerstoff oder Schwefel enthält, wie beispielsweise gegebenenfalls 1-oxidiertes Pyridyl, Pyrazinyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Thiadiazolyl, 2-Methylthiadiazolyl, Oxadiazolyl, Tetrazolyl oder N-Methyltetrazolyl, steht.

41. 3-Carbonylmethyl-3-cephemverbindungen der Formel IA gemäss Anspruch 1, sowie 3-Carbonylmethylen-cephemverbindungen der Formel IB gemäss Anspruch 1, sowie die 1-Oxide davon,

oder Salze von solchen Verbindungen mit salzbildenden Gruppen, worin  $R_1^a$  Wasserstoff oder eine Acylgruppe der Formel (A) darstellt, worin  $R_a$  Phenyl, Hydroxyphenyl, z.B. 3- oder 4-Hydroxyphenyl, 3-Niederalkylsulfonylaminophenyl, z.B. 3-Methylsulfonylaminophenyl, Aminomethylphenyl, wobei in solchen Resten Hydroxy und/oder Amino durch Acylreste, wie gegebenenfalls halogenierte Niederalkoxycarbonylreste, z.B. tert.-Butyloxycarbonyl oder 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyl, geschützt sein können, sowie Thienyl, z.B. 2- oder 3-Thienyl, Aminomethylthienyl, z.B. 5-Aminomethyl-2-thienyl, Furyl, z.B. 2-Furyl, Aminomethylfuryl, z.B. 5-Aminomethyl-2-furyl, 1,4-Cyclohexadienyl, Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, z.B. 2-Aminomethyl-1,4-cyclohexadienyl, 1-Cyclohexenyl oder Aminomethyl-1-cyclohexenyl, z.B. 2-Aminomethyl-1-cyclohexenyl bedeutet,  $R_b$  für Wasserstoff und  $R_c$  für Wasserstoff, für Amino, sowie geschütztes Amino, wie Acylamino, z.B.  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonylamino, wie tert.-Butyloxycarbonylamino oder 2-Halogenniederalkoxycarbonylamino, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylamino, 2-Jodäthoxycarbonylamino oder 2-Bromäthoxycarbonylamino, oder gegebenenfalls Niederalkoxy- oder nitrosubstituiertes Phenylniederalkoxycarbonylamino, z.B. 4-Methoxybenzyloxycarbonylamino oder Diphenylmethoxycarbonylamino, oder für Hydroxy, sowie geschütztes Hydroxy, wie Äcyloxy, z.B.  $\beta$ -polyverzweigtes Niederalkoxycarbonyloxy, wie tert.-Butyloxy-

carbonyloxy, oder 2-Halogenniederalkoxycarbonyloxy, wie 2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy, 2-Jodäthoxycarbonyloxy oder 2-Bromäthoxycarbonyloxy, ferner Formyloxy, oder für Sulfo steht, oder worin  $R_a$  Cyan, 1-Tetrazolyl, Phenyloxy oder 4-Pyridylthio und  $R_b$  und  $R_c$  je Wasserstoff darstellen, oder worin  $R_a$  Phenyl, 2-Thienyl oder 2-Furyl darstellen und  $R_b$  und  $R_c$  zusammen syn-Niederalkoyimino, wie syn-Methoxyimino, bedeuten, wobei eine solche Gruppe der Formel (A) höchstens eine freie Aminogruppe enthält,  $R_1^b$  Wasserstoff bedeutet,  $R_2$  in erster Linie für Hydroxy, ferner für  $\alpha$ -polyverzweigtes Niederalkoxy, z.B. tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, z.B. 2,2,2-Trichloräthoxy, 2-Jodäthoxy oder 2-Bromäthoxy, oder gegebenenfalls, z.B. durch Niederalkoxy, wie Methoxy, substituiertes Diphenylmethoxy, z.B. Diphenylmethoxy oder 4,4'-Dimethoxydiphenylmethoxy, oder p-Nitrobenzyloxy, ferner Triniederalkylsilyloxy, z.B. Trimethylsilyloxy, steht, und  $R_3$  Wasserstoff, Niederalkyl mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, wie Methyl, Phenyl, Hydroxy, Niederalkoxy, wie Methoxy, Aethoxy, Isobutoxy oder tert.-Butyloxy, 2-Halogenniederalkoxy, gegebenenfalls substituiertes Diphenylmethoxy, gegebenenfalls durch Methoxy und/oder Nitro substituiertes Benzyloxy, Amino, Niederalkylamino, wie Methylamino, Diniederalkylamino, wie Dimethylamino oder Diäthylamino, Niederalkylenamino, Oxaniederalkylenamino, Phenyl-

amino, Hydroxylamino, Niederalkoxyamino, wie Methoxylamino, Hydrazino, 2-Niederalkylhydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Niederalkylpiperazin-1-ylamino, Aminocarboxyniederalkylamino, 2-Methyl-5-thiadiazolylamino oder N-Methyl-5-tetrazolylamino, bedeutet.

42.  $7\beta$ -(D- $\alpha$ -Amino- $\alpha$ -R<sub>a</sub>-acetylamino)-3-R<sub>3</sub>-carbonylmethyl-3-cephem-4-carbonsäuren, worin R<sub>a</sub> für Phenyl, 4-Hydroxyphenyl, 3-Methylsulfonylamino-phenyl, 2-Thienyl, 1,4-Cyclohexadienyl oder 1-Cyclohexenyl steht, und R<sub>3</sub> Methyl, Methoxy, Phenyl, Amino, Dimethylamino, Phenylamino, Pyrrolidino, Morpholino, Hydrazino, 2-Phenylhydrazino, 4-Methylpiperazin-1-ylamino, Aminocarboxypentylamino oder 2-Methyl-5-thiadiazolylamino darstellt, und die pharmakologisch annehmbaren Salze davon.

43. 3-Carbomethoxymethyl- $7\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(3-methylsulfonylaminophenyl)-glycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.

44. 3-Carbomethoxymethyl- $7\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.



45. 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -(1,4-cyclohexadienylglycylamino)-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
46. 3-p-Nitrocarbобенzyloxymethyl-7 $\beta$ -(D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino)-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
47. 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -tert.-butyloxycarbonylamino-phenylacetylamino]-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester.
48. 3-Carboxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
49. 3-N,N-Diäthylcarbamoylemethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
50. 3-Acetyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
51. 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -amino-3-cephem-4-carbonsäure-diphenylmethylester oder Salze davon.
52. 3-Carboisobutyloxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)-phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.

53. 3-Carbamoylmethyl-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
54. 3-Anilinocarbonylmethyl-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
55. 3-[(2-Methyl-1,3,4-thiadiazolyl-5-amino)-carbonylmethyl]-7 $\beta$ [D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
56. 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -phenoxyacetyl-amino-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
57. 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[ $\alpha$ -(5-aminomethyl-2-thienyl)-acetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
58. 3-Carbomethoxymethyl-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -hydroxy- $\alpha$ -phenylacetyl-amino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
59. 3-(5-Amino-5-carboxypentylaminocarbonylmethyl)-7 $\beta$ -[D(-)- $\alpha$ -phenylglycylamino]-3-cephem-4-carbonsäure oder Salze davon.
60. Die in den Beispielen 1-9 beschriebenen neuen Verbindungen.

61. Die in den Beispielen 10-15 beschriebenen neuen Verbindungen.
62. Pharmazeutische Präparate enthaltend pharmakologisch aktive Verbindungen der Formel IA oder deren pharmakologisch annehmbare Salze.
63. Verwendung von pharmakologisch aktiven Verbindungen der Formel IA oder von deren pharmakologisch annehmbaren Salzen zur Behandlung von Systeminfektionen.